Année scolaire
1974-1975
N° d'ordre : 2

THESES

présentées

A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX II
Unité d'Enseignement et de Recherches des Sciences pharmaceutiques

pour

LE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

par

Jacques BILDET
Pharmacien
Assistant au Laboratoire de Pharmacie Galénique
Diplômé du Certificat d'Etudes Supérieures de Pharmacie industrielle
Diplômé du Certificat d'Etudes Supérieures
de Contrôle physico-chimique des Médicaments
né le 2 juin 1948 à Talence (Gironde)

1ere Thèse : Etude de l'action de différentes dilutions homéopathiques de phosphore blanc **(Phosphorus)** sur l'hépatite toxique du rat.

2e Thèse : Fabrication et contrôle analytique des Savons : leurs emplois en Pharmacotechnie et en Dermopharmacie

Présentées et Soutenues publiquement le 17 juin 1975
devant la Commission d'Examen

MM.	R. QUILICHINI	Professeur	Président
	P. MESNARD	Professeur	
	P. AUMONIER	Maître de Conférences Agrégé	Juges
	D. DEMARQUE	Docteur en Médecine ..... Invité	

Editions Bergeret, 71-73, rue Leyteire – BORDEAUX – Tél. (56) 91.12.59

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0026

Année scolaire
1974-1975
N° d'ordre : 2

THESES

présentées

A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX II
Unité d'Enseignement et de Recherches des Sciences pharmaceutiques

pour

LE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

par

Jacques BILDET
Pharmacien
Assistant au Laboratoire de Pharmacie Galénique
Diplômé du Certificat d'Etudes Supérieures de Pharmacie industrielle
Diplômé du Certificat d'Etudes Supérieures
de Contrôle physico-chimique des Médicaments
né le 2 juin 1948 à Talence (Gironde)

1ere Thèse : Etude de l'action de différentes dilutions homéopathiques de phosphore blanc **(Phosphorus)** sur l'hépatite toxique du rat.

2e Thèse : Fabrication et contrôle analytique des Savons : leurs emplois en Pharmacotechnie et en Dermopharmacie

Présentées et Soutenues publiquement le 17 juin 1975
devant la Commission d'Examen

MM.	R. QUILICHINI	Professeur	Président
	P. MESNARD	Professeur	
	P. AUMONIER	Maitre de Conférences Agrégé	Juges
	D. DEMARQUE	Docteur en Médecine	Invité

Editions Bergeret, 71-73, rue Leyteire – BORDEAUX – Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A tous les membres

du laboratoire de Pharmacie Galénique

Auprès desquels nous avons toujours trouvé un climat de réelle amitié.

A Monsieur Ph. GENDRE

Chargé de cours à l'Université de Bordeaux I
Directeur Adjoint du Centre de Microscopie Electronique
Licencié ès Sciences de la Terre
Docteur en Biologie animale
Docteur ès Sciences

Vous avez accepté de vous charger de nos examens de microscopie électronique avec un dévouement et une gentillesse qui nous ont profondément touché.

Nous vous remercions très sincèrement de l'aide que vous nous avez apportée dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur R. PERREY

Docteur en Droit
Directeur Général des laboratoires Homéopathiques de France

Ce travail a été réalisé avec l'aide de votre laboratoire.

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance et à vous remercier de la confiance dont vous nous avez honoré.

A NOS JUGES

A Monsieur le Docteur J. SAUREL

Anatomo-pathologiste
Chef de Travaux à l'Université de Bordeaux II

Vous nous avez apporté une aide précieuse par vos judicieuses suggestions tout au long de la réalisation de ce travail.

Vous avez bien voulu consacrer de nombreuses heures à l'étude de nos examens anatomo-pathologiques.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur M. AUBIN

Secrétaire Général de l'Association Française pour la Recherche en Homéopathie
Secrétaire Général à la Recherche de la Ligue Médicale Homéopathique Internationale

Nous tenons à vous remercier pour la contribution que vous avez apportée à ce travail. Vous nous avez fait partager votre enthousiasme et votre savoir en matière d'Homéopathie.

Vous avez consacré de nombreux moments pour nous guider patiemment et amicalement avec une grande compétence.

L'intérêt que vous portez à la recherche Homéopathique a permis dans ce domaine la réalisation de nombreux travaux.

Puisse ce travail vous exprimer toute notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur D. DEMARQUE

Ancien interne des Hôpitaux de Bordeaux
Vice - Président national de la Ligue médicale Homéopathique internationale
Président de la Société de Médecine Homéopathique d'Aquitaine

Vous êtes à l'origine de notre sujet de thèse.

Vous avez eu la gentillesse de nous communiquer les résultats obtenus chez vos malades à la suite d'une prescription de "Phosphorus" et vous avez su, par vos ouvrages nous faire bénéficier de vos connaissances en Homéopathie. Vos compétences dans ce domaine nous faisaient vivement souhaiter votre présence dans notre jury de thèse.

Nous vous assurons de notre profond respect et nous vous exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur P. AUMONIER

Maître de Conférences agrégé de Pharmacie Galénique
à l'Université de Bordeaux II
Licencié ès Sciences
Pharmacien Chimiste en Chef de 2ème Classe de la Marine (CR)
Ex interne des Hôpitaux
Chevalier de l'Ordre national du Mérite

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement, de vos conseils et vous nous avez toujours manifesté votre soutien dans nos difficultés.

La bienveillante amitié dont vous nous honorez nous a profondément touché.

Nous vous remercions aujourd'hui d'avoir accepté de juger notre travail.

Monsieur le Professeur P. MESNARD

Professeur de Chimie organique
à l'Université de Bordeaux II
Docteur ès Sciences physiques
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre national du Mérite
Officier des Palmes académiques
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie
Membre correspondant de la Real Academia de Farmacia de Madrid et Barcelone
Membre d'Honneur de la Société de Pharmacie de Bénarès (Inde)

Nous avons été votre élève et nous avons pu profiter de votre enseignement tout au long de nos études.

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse est pour nous l'occasion de vous assurer de notre profonde admiration et de notre respectueux dévouement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. QUILICHINI

Professeur de Pharmacie Galénique et Pharmacologie
à l'Université de Bordeaux II
Docteur en Médecine
Docteur ès Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre du Ouissam Alaouite

Au service duquel nous avons l'honneur d'appartenir en tant qu'assistant.

Vous nous avez accueilli avec une extrême bienveillance dans votre laboratoire, puis vous avez su nous communiquer le goût pour la recherche en nous confiant le sujet de cette thèse.

L'intérêt que vous n'avez cessé de manifester pour notre travail a contribué largement à son élaboration.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de Thèse.

Permettez-nous de vous exprimer notre respectueux attachement et notre très sincère reconnaissance.

ÉTUDE DE L'ACTION DE DIFFÉRENTES DILUTIONS HOMÉOPATHIQUES DE PHOSPHORE BLANC (PHOSPHORUS) SUR L'HÉPATITE TOXIQUE DU RAT

*

Ce travail a été effectué au Laboratoire
de Pharmacie Galénique et de Pharmacologie

(Service du Professeur R. QUILICHINI
Université de Bordeaux II)

Avec l'aide des Laboratoires Homéopathiques de France
4, rue Rabelais ASNIERES

C H A P I T R E I

INTRODUCTION A L'HOMEOPATHIE

Depuis de nombreuses années, les remèdes homéopathiques occupent une place importante dans notre "arsenal" thérapeutique. Ce sont des médicaments à part entière et comme tels, ils sont soumis aux mêmes règles que les remèdes allopathiques.

Bien que pratiquée par de nombreux médecins dans le monde entier, l'homéopathie reste une thérapeutique mal connue.

En effet, certains médecins homéopathes ont entouré plus ou moins volontairement leur thérapeutique d'un halo mystérieux, amalgamant sans discernement les faits d'observation et leur conception philosophique personnelle. Ils ont ainsi souvent avancé des théories hasardeuses, confondant avec facilité hypothèse et conclusion. C'est pourquoi l'Homéopathie a eu et a encore bien des difficultés à surmonter pour éviter les critiques souvent justifiées qui lui sont adressées et montrer son vrai visage.

La multiplication des travaux effectués chez l'animal et le végétal, ainsi que les efforts conjugués de la plupart des médecins homéopathes dignes de ce nom ont permis l'entrée de l'homéopathie dans la pharmacopée. Ce "pas" n'a pas été franchi sans difficulté !

Au procès-verbal de la séance plénière de la Commission du Codex du 25 novembre 1948, on note l'intervention d'un maître éminent de la Faculté de Médecine "il me paraît extraordinaire que nous donnions en quelque sorte une estampille quasi officielle à des médicaments, que nous sommes, au moins au point de vue médecine, tous unanimes à réprouver de façon absolue. Cela me paraît aussi pénible d'entendre cela que d'entendre parler d'acupuncture par exemple..."

Dix sept ans après l'homéopathie est officialisée ! Ce changement total de l'esprit scientifique vis-à-vis de cette thérapeutique reflète l'évolution considérable qu'elle a subie pendant cette période.

Cette évolution est certes le fait d'une meilleure connaissance de la doctrine hahnemannienne mais surtout la conséquence de l'apport de faits scientifiques nouveaux indiscutables.

Depuis 1965, en effet la 8è édition de la pharmacopée française lui consacre une monographie. On notera dans la préface, l'intervention du Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris G. VALETTE "La France officialise l'homéopathie en l'introduisant dans sa Pharmacopée. La faveur persistante en laquelle sont tenues les doctrines d'Hahnemann nécessitait cette inscription".

Cette inscription à la pharmacopée marque une date importante dans l'histoire de l'homéopathie. Cependant si une étape décisive a été accomplie, tout reste encore à faire dans le domaine de la recherche qui doit se poursuivre et s'intensifier.

L'homéopathie est actuellement à un moment important de son évolution et elle doit, pour se développer, redevenir comme à son origine, une "méthode expérimentale" (7).

Cette nécessité semble avoir été comprise par un certain nombre d'homéopathes, qui veulent donner à leur thérapeutique la direction scientifique.

1. L'Homéopathie - Méthode thérapeutique

"L'Homéopathie est une méthode thérapeutique qui consiste à utiliser, comme remède, une substance capable de produire par expérimentation sur l'homme sain un ensemble de symptômes analogues à ceux de la maladie observée". (6)

Depuis les temps les plus reculés, de nombreux médecins ont observé l'existence d'une similitude d'action entre certains effets curatifs et certains effets toxiques.

HIPPOCRATE indiquait déjà deux moyens thérapeutiques classiques : (21) (22)

- la thérapeutique par les contraires,
  "Contraria contrariis curantur"
- la thérapeutique par les semblables
  "Similia similibus curantur".

Mais c'est en 1796 qu'est née officiellement l'homéopathie (26). HAHNEMANN, médecin allemand du XVIIIème siècle après avoir groupé toutes les observations empiriques publiées par la littérature de son époque, les étudia avec minutie puis émit, à titre d'hypothèse "l'idée que les substances pouvaient guérir les maladies qu'elles étaient capables de produire".

Pour vérifier son hypothèse, il expérimenta ensuite, selon des règles bien précises, en un premier temps, l'action toxique des substances médicamenteuses, en un deuxième temps l'action curative de ces mêmes substances médicamenteuses (8).

Ce n'est qu'après 20 ans de travaux qu'il publia l'ouvrage de base de la thérapeutique homéopathique "l'Organon ou l'Art de guérir".

Les observations et expérimentations de Samuel HAHNEMANN ont abouti à des découvertes fondamentales qui sont les principes de base de la thérapeutique homéopathique :

- La loi de similitude
- La dose infinitésimale

a) *La loi de similitude* (5)

Elle peut se définir ainsi :

"Toute substance développe dans l'organisme des symptômes particuliers qui lui sont propres"

"Tout organisme malade présente un ensemble de symptômes qui représente la maladie"

"La guérison objectivée par la disparition des symptômes morbides dans leur ensemble peut être obtenue par la prescription de substance dont les effets sont semblables expérimentalement à ceux de la maladie observée".

Si la loi de similitude constitue le principe de base de la thérapeutique homéopathique et se trouve constamment appliquée par les médecins homéopathes dans leur prescription thérapeutique, il ne faut pas oublier qu'en réalité cette loi est une loi fondamentale de biologie générale dont il peut être donné de nombreux exemples d'application.

Ainsi, en pharmacologie, on connaît de nombreuses substances dont les propriétés s'inversent en fonction des doses.

- Le sulfate de sodium, le sous-nitrate de bismuth peuvent provoquer ou guérir une diarrhée selon la dose employée.
- La digitaline accélère le cœur à dose toxique, le diminue à dose thérapeutique.
- L'Adrénaline contracte ou dilate les vaisseaux selon sa concentration
- L'Immunologie également constitue un autre exemple de la loi de similitude, notamment dans la désensibilisation allergique : Dans un but thérapeutique, on utilise à faible dose des substances qui, à forte dose, déclencheraient des troubles morbides chez un individu sensibilisé.
- La vaccination etc...

b) *La dose infinitésimale*

La deuxième caractéristique de la thérapeutique homéopathique est l'emploi de la dose infinitésimale.

Dans l'intention de réduire la toxicité des remèdes, S. HAHNEMANN eut l'idée de diminuer progressivement les doses et l'expérience lui montra que cette déconcentration diminuait l'action toxique tout en conservant ou augmentant l'action thérapeutique.

C'est ce point qui a suscité pendant longtemps le plus de scepticisme, notamment dans les milieux scientifiques ! Il semblait difficile en effet, d'admettre que de telles doses puissent avoir une activité thérapeutique, d'où l'effet uniquement placébo qu'un grand nombre de critiques scientifiques attribuent encore à cette thérapeutique. On se pose à l'heure actuelle moins de questions quand on sait que les substances qui circulent dans notre organisme, hormones, enzymes etc... et qui se fixent sur les récepteurs, agissent à des doses infiniment petites... (de l'ordre de 10^{-10}, 10^{-12}, 10^{-14}).

De plus, les résultats positifs obtenus ces dernières années chez l'animal ou le végétal sont venus confirmer ceux observés en thérapeutique humaine et ont permis d'éliminer l'effet "psychologique" souvent reproché au médicament homéopathique.

On ne peut plus aujourd'hui raisonnablement contester l'activité de ces doses infinitésimales. Par contre, leur mécanisme d'action est mal connu et reste du domaine de l'hypothèse : action d'activation des phénomènes enzymatiques ? action sur des récepteurs membranaires ou cellulaires ?

Des travaux très récents (LUU-D-VIHN 1974 - 38) portant sur l'étude des dilutions homéopathiques par spectographie RAMAN-LASER apportent peut-être l'explication recherchée depuis tant d'années. Selon l'auteur, les dilutions homéopathiques entraînent "un transfert de perturbations" en modifiant les constantes physiques de l'eau de l'organisme (constantes diélectriques et viscosité en particulier). Mais ces travaux demandent confirmation.

Après avoir démontré la loi de similitude et mis en évidence l'action des doses infinitésimales, S. HAHNEMANN a décrit la méthode de préparation des médicaments homéopathiques. La dilution hahnemannienne est la seule autorisée en France. Elle est inscrite à la Pharmacopée Française depuis 1965.

Il existe des dilutions décimales et des dilutions centésimales (les plus courantes).

Pour obtenir une première dilution centésimale, un premier flacon reçoit une partie en poids de médicament et on complète à 100 parties en volume au moyen du véhicule. Pour obtenir une deuxième dilution centésimale, on verse une partie du volume de la première dilution dans un deuxième flacon et on ajoute 99 parties en volume du véhicule et ainsi de suite pour l'obtention des dilutions ultérieures.

On indique par les lettre CH les dilutions centésimales hahnemanniennes (3CH veut dire troisième centésimale hahnemannienne).

Les dilutions homéopathiques sont officinales jusqu'à la neuvième CH.

Une étude objective permet de montrer entre la thérapeutique homéopathique et la thérapeutique classique de nombreux points communs. On peut dire en résumé que l'Homéopathie est "une forme particulière de la médecine qui met en application la loi de similitude et qui utilise des substances médicamenteuses à dose infinitésimale" (M. AUBIN).

2. Phosphorus :

Le but de nos travaux est d'apporter une preuve supplémentaire de l'action réelle, objectivable des médicaments homéopathiques prescrits à dose infinitésimale selon la loi de similitude.

Parmi les médecins homéopathes nombreux sont ceux qui ont pu observer chez leurs malades des évolutions très rapides d'atteintes hépatiques à la suite d'un traitement par "PHOSPHORUS" (18) (20) (28) (44).

Mais c'est au Docteur DEMARQUE que revient l'idée qu'une telle substance pouvait être active chez l'animal préalablement "sensibilisé". Ainsi à l'inverse du déroulement habituel de l'expérimentation, ce sont les résultats obtenus en clinique qui nous ont conduit à la réalisation de l'étude pharmacologique de Phosphorus.

Parmi les très nombreuses observations cliniques sur Phosphorus communiquées par le Docteur DEMARQUE nous en citerons une.

Monsieur L... Jean-Bernard, 23 ans, se présente à ma consultation le 21 mars 1974 avec des signes cliniques d'hépatite infectieuse.

Les examens de laboratoire confirment le diagnostic d'hépatite virale avec notamment une transaminasémie très élevée.

Le 22 mars 1974, l'activité transaminasique est en effet la suivante :

OT 1120 U/ml

PT 2200 U/ml

Le traitement prescrit est aussitôt Phosphorus 15 CH 3 granules une fois par jour.

Un nouvel examen de sang est pratiqué 6 jours après ; le taux des transaminases n'est plus alors que de

62 U/ml pour les OT

320 U/ml pour les PT

L'amélioration biologique représentée par la diminution du taux des transaminases sériques s'accompagne d'une amélioration de l'état général avec reprise rapide de l'activité du malade.

Nous avons choisi d'expérimenter PHOSPHORUS chez l'animal présentant une atteinte hépatique créée artificiellement par l'intoxication au tétrachlorure de carbone, car il existe une similitude lésionnelle au niveau du parenchyme hépatique entre les deux intoxications (19) (23).

Le Phosphore à doses toxiques déclenche chez l'animal une hépatite objectivée par certains critères biologiques et anatomopathologiques bien précis. Nous avons pu montrer par nos travaux, que le phosphore en dilution infinitésimale pouvait avoir une action thérapeutique sur une hépatite expérimentale objectivée par les mêmes critères.

C H A P I T R E II

L E P H O S P H O R E

---

1. Rappel physico-chimique

Le phosphore est un élément chimique appartenant au cinquième groupe dans le tableau de MENDELEEF.

C'est en 1673 qu'il fut découvert par l'alchimiste allemand BRANDT. Si on ne rencontre pas le phosphore à l'état libre, c'est par contre un élément très répandu sous forme de phosphates naturels (9).

Il se présente sous plusieurs formes allotrophiques dont les propriétés physico-chimiques et biologiques sont très différentes.

a) Le Phosphore Blanc

Corps solide, jaunâtre, pâteux, le phosphore blanc est pratiquement insoluble dans l'eau froide mais soluble dans les solvants organiques.

Il est très inflammable à l'air et sa conservation doit s'effectuer sous l'eau. Sa toxicité est élevée.

Chez l'homme :

- la dose léthale est voisine de 1 mg de phosphore par kg de poids corporel
- la dose toxique est voisine de 0,3 mg de phosphore par kg de poids corporel.

Une des propriétés chimiques essentielles de cet élément est son pouvoir réducteur intense d'où son avidité pour l'oxygène ; en effet à l'air, il s'oxyde en anhydride phosphorique P_2O_5 en produisant un effet de luminescence (56).

Le phosphore blanc est métastable ; il se transforme lentement (lumière, chaleur) en une variété allotrophique stable, le phosphore rouge.

b) *Le Phosphore Rouge*

Beaucoup moins toxique et moins oxydable que le précédent, on l'utilise dans les préparations industrielles et commerciales.

2. Toxicologie du phosphore

Les premières intoxications phosphorées sont apparues avec la fabrication des allumettes chimiques à base de phosphore blanc (1831). Ces intoxications étaient alors soit d'origine accidentelle, soit d'origine criminelle : "c'est un poison du passé" (13).

Le remplacement du phosphore blanc par le P_4S_3 notamment, a considérablement fait diminuer le nombre de ces intoxications.

Les intoxications phosphorées peuvent être de plusieurs types :

a) *L'intoxication aiguë*

§ Chez l'homme, elle est aujourd'hui surtout d'origine accidentelle (absorption par les enfants de raticide, pétards, etc... fabriqués à partir de phosphore blanc).

Il existe deux formes cliniques :

- Une forme suraiguë quand la quantité de phosphore blanc ingérée est importante (> 1 g). La mort survient très rapidement par collapsus : pas de signe d'atteinte hépatique,

- Une forme aiguë qui évolue généralement en 3 temps (9).

  . Les premiers symptômes sont caractérisés par des troubles digestifs (vomissement et diarrhée, brûlures etc...) débutant très rapidement après l'ingestion du toxique.

  . Dans un deuxième temps les symptômes précédents s'estompent puis 3 ou 4 jours après se développe un syndrome d'hépatite toxique.

Dans cette 3ème phase l'atteinte hépatique domine. Le foie est hypertrophié, très mou, jaune, avec des plaques hémorragiques.

La teinte jaune est due à la dégénerescence graisseuse du foie dont le siège est périlobulaire (par opposition au tétrachlorure de carbone entraînant une stéatose centrolobulaire).

Au point de vue biologique, on note au cours de cet intoxication aiguë

- une hypoglycémie : (trouble du métabolisme du glycogène)

- une augmentation des transaminases (cytolyse).

§ Chez l'animal, l'hépatite expérimentale provoquée par le phosphore blanc est aujourd'hui bien connue ; elle a fait l'objet d'études très approfondies tant au point de vue biochimique (56) qu'histologique (32). Il a été montré notamment chez le rat recevant par voie sous-cutanée du phosphore blanc en soluté huileux pour créer une intoxication aiguë (10 mg.kg en dose unique), une augmentation importante des triglycérides hépatiques et une diminution très significative des triglycérides sériques (50 %). Ces derniers sont affectés plus rapidement que les triglycérides hépatiques. Au cours de l'intoxication par le tétrachlorure, ce sont les triglycérides hépatiques qui sont affectés les premiers (37).

Les travaux de WARNET (56) ont apporté la preuve que l'apparition de la stéatose provoquée par l'administration du phosphore était due à une inhibition de la sécrétion par le foie des triglycérides dans le plasma sous forme de β lipoprotéines.

Au point de vue histologique des travaux effectués en microscopie électronique (32), ont montrés que l'administration par voie intrapéritonéale de 1 ml/kg d'huile phosphorée à 0,5 % à des rats provoque, dès les premières heures suivant l'intoxication, une stéatose qui apparaît d'abord à la périphérie du lobule celle-ci se développe ensuite vers le centre.

Sur le plan intracellulaire les mitochondries sont généralement peu affectées, par contre l'ergastoplasme disparaît rapidement.

b) *L'intoxication chronique ou "phosphorisme"*

- Il est rarement observé chez l'homme depuis l'application des mesures d'hygiène et de surveillance. Le phosphorisme est en effet reconnu comme maladie professionnelle. Au point de vue clinique, il est caractérisé par une nécrose localisée au niveau du maxillaire supérieur (mal de PHOSSY-SAW).

- L'intoxication chronique expérimentale chez l'animal conduit aux mêmes résultats que ceux observés au cours de l'intoxication aiguë soit essentiellement une diminution des triglycérides sériques et une augmentation des triglycérides hépatiques.

- Les signes cliniques observés au cours d'intoxications phosphorées ont été décrits dans de nombreux ouvrages. S. HAHNEMANN a établi le premier la pathogénésie de "Phosphorus". Celle-ci est largement décrite dans la matière médicale de KENT où sont énumérés plus de 600 symptômes !

C H A P I T R E III

LE FOIE ET SES PRINCIPALES FONCTIONS

Le foie a pour fonction principale d'arrêter, d'emmagasiner, de modifier et de transformer les nombreuses substances qui lui sont amenées par la veine porte.

Le foie est constitué par la juxtaposition d'un certain nombre d'éléments (55) : les lobules hépatiques. Ils présentent une forme prismatique et sont séparés les uns des autres par des espaces interlobulaires : espaces de Kiernan. Le lobule représente l'unité fonctionnelle du foie.

A l'état normal, les trois quart des cellules sont représentées par les hépatocytes, le quart restant correspondant aux cellules de Küpffer, aux canalicules biliaires et sanguins, et aux espaces de Kiernan.

Dans le lobule, les hépatocytes sont disposés en travées rayonnantes dont le centre est occupé par la veine sus hépatique.

Les cellules de Küpffer bordent les sinusoïdes ; elles constituent le tissu réticuloendothélial intrahépatique et sont adaptées à des fonctions phagocytaires.

A la suite d'une agression subie par la cellule, les premiers signes de régénération se manifestent toujours à la périphérie du lobule à partir de petites cellules très basophiles et à noyaux volumineux (42).

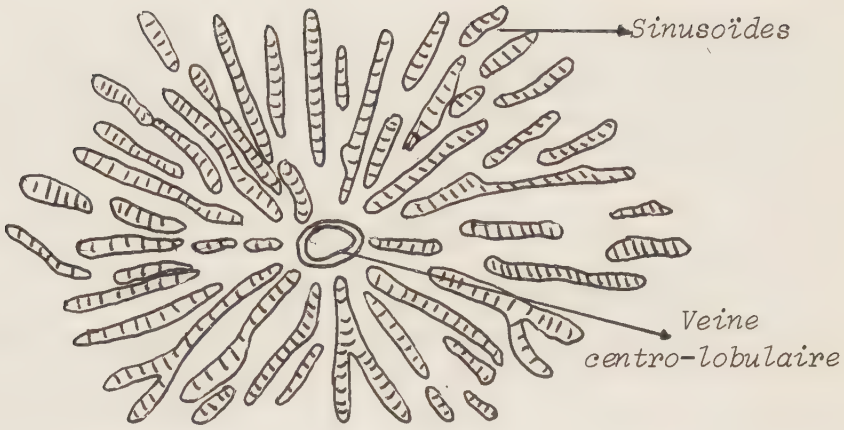


Fig. n° 1 - Représentation schématique d'un lobule

I - LES HEPATOCYTES DU FOIE DE RAT (35)

Ils sont polyédriques et ont environ 20 µ de diamètre.

Ces cellules vont
- stocker le glucose sous forme de glycogène,
- transformer les déchets azotés avant leur excrétion
- synthétiser les protéines et les lipides du plasma sanguin.

Elles vont être capables d'assurer pratiquement toutes les grandes voies métaboliques essentielles à l'activité de la cellule.

Les éléments constituant l'hépatocyte sont n ombreux.

La cellule renferme un système membranaire formé de lipoprotéines qui constitue un "réseau" à l'intérieur de la substance fondamentale qui représentera la phase soluble. Cette phase aqueuse renferme les organites cellulaires.

a) *Le système membranaire* (35) (36)

Plusieurs éléments sont à considérer :

- la membrane cellulaire, le réticulum endoplasmique
- l'appareil de Golgi et
- la membrane nucléaire.

- *La membrane cellulaire*

Elle contribue à sélectionner les molécules qui vont être admises dans la cellule, celles qui ne pourront y pénétrer, celles qui resteront et celle qui pourront s'en échapper ; les échanges qui ont lieu au niveau des membranes sont des transports actifs qui nécessitent pour s'effectuer de l'énergie fournie par l'A.T.P.

La paroi cellulaire, très mince dans les hépatocytes (90 Å) est composée de mucopolysaccharides, glycolipides, glycoprotéines. Elle présente des invaginations, sorte de canaux, qui s'enfoncent profondément à l'intérieur de la cellule. Ces canaux sont en relation avec un réseau de vésicules internes : *le réticulum endoplasmique*.

La surface du reticulum porte des ribosomes qui sont les sites de la synthèse protéïque.

Si le réticulum est en continuité avec la membrane ce qui lui permet de transporter les protéines synthétisées vers la périphérie de la cellule, il l'est également avec l'appareil de Golgi et l'enveloppe nucléaire.

- *L'appareil de Golgi* est un ensemble de vésicules, lisses, parallèles les unes aux autres, en arc de cercle, entourées de membranes. Elles jouent un rôle à la fois dans le transport (transport vers l'extérieur des produits de sécrétion de la cellule) et dans le métabolisme cellulaire.

- *L'enveloppe nucléaire*

Elle est formée de deux membranes qui entourent le noyau. La plus externe est en relation avec les membranes du réticulum endoplasmique.

b) *La substance fondamentale*

Cette phase aqueuse est composée principalement de macromolécules de protéines ; elle a surtout pour fonction d'être le support des organites cellulaires (noyau , mitochondries, ribosomes, lysosomes).

c) *Les organites cellulaires*

- *Le noyau :* diamètre 4 à 6 µ

C'est le lieu de stockage de la plupart du matériel héréditaire. Il renferme les nucléoles riches en ARN qui jouent un rôle important dans la synthèse des protéines.

- *Les mitochondries*

Ce sont les transformateurs d'énergie de la cellule. "Elles sont le siège des systèmes enzymatiques qui participent à l'oxydation des aliments par l'O_2 moléculaire et à la récupération de l'énergie oxydative sous forme d'ATP". Il y a environs 800 mitochondries dans l'hépatocyte. On les rencontre près des éléments cellulaires auxquels elles fournissent l'ATP (elles bordent notamment le réticulum endoplasmique riche en ribosomes).

- *Les lysosomes*

Ces vésicules contiennent des enzymes d'hydrolyse (ribonucléase, phosphatase ...). Elles permettent la digestion d'aliments ayant pénétré dans la cellule (par phagocytose ou pinocytose). Ces lysosomes jouent également un rôle métabolique durant la vie de la cellule.

Figure 2 REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE CELLULE HEPATIQUE

d'après A.C. LOEWY & P. SIEKEVITZ

Biologie Cellulaire

Masson 1974

- *Les peroxysomes*

Vésicules entourées par une membrane unique ; elles contiennent des granules (enzymes cristallisés). Les enzymes oxydatifs qu'ils renferment leur confèrent un rôle dans les réactions d'oxydation.

II - LES FONCTIONS METABOLIQUES DU FOIE (25) (55)

Le foie intervient dans tous les métabolismes. Nous nous contenterons ici d'envisager les particularités propres à cet organe en ce qui concerne le métabolisme des glucides, des protides et des lipides.

a) Role du foie dans le métabolisme des glucides

Il permet la régulation du taux du glucose sanguin. Les hépatocytes mettent les glucides alimentaires, certains protides (acides aminés glucoformateurs), certains lipides, en réserve sous forme de glycogène. Ce glycogène est immédiatement transformable en glucose, aussi le glycogène doit il être renouvelé.

Il s'établit un équilibre entre la production du sucre par destruction du glycogène (glycogénolyse) et la synthèse du glycogène à partir des glucides (glycogénèse) ou d'autres éléments, AA, glycérol, (Néoglycogénèse).

- *Synthèse du glycogène*

Dans le foie, la synthèse se fait à partir du glucose qui a pénétré dans la cellule hépatique. Le glucose est phosphorylé par l'ATP en glucose 6 phosphate en présence de glucokinase. Il pourra avoir deux destinées :

- soit il sera dirigé vers les mitochondries où il sera utilisé pour fournir de l'ATP,
- soit il sera mis en réserve sous forme de glucose 1 phosphate puis de glycogène.

Le glycogène hépatique peut être également synthétisé à partir du galactose, fructose, AA glucoformateurs...

b) *Rôle du foie dans le métabolisme des protides*

Une grande partie du métabolisme protidique a lieu dans le foie. La désamination et la transamination des AA s'y opèrent mais en plus de ce catabolisme des AA, le foie utilise également les AA pour synthétiser de nombreuses protéines (la synthèse de ses propres protéines et la plupart des protéines plasmatiques).

- *Dégradation des acides aminés*

Les transaminations conduisent à la formation d'acides cétoniques à partir d'AA. Elles sont catalysées par les *transaminases* (SGOT et SGPT).

La désamination oxydative mène également des AA aux acides cétoniques.

- *Synthèse des protéïnes*

En plus de son rôle dans la dégradation des acides aminés, le foie intervient dans la synthèse des protéïnes.

Une grande partie du métabolisme protidique a lieu dans le foie au niveau des ribosomes.

c) *Rôle du foie dans le métabolisme des lipides*

Le foie assure :

La résorption des graisses, décompose les acides gras par oxydation jusqu'au stade acétyl-coenzyme A qui est oxyde à son tour dans le cycle de Krebs en CO_2 et H_2O.

Il intervient activement dans la synthèse des lipides. Il est le lieu de synthèse des triglycérides, phospholipides, cholestérol ...

Des relations étroites existent entre les différents métabolismes.

Nous allons envisager dans le chapitre suivant les différentes étapes de la synthèse des lipoprotéines (complexes lipido-protidiques permettant aux lipides synthétisés au niveau hépatique d'être transportés vers les lieux d'utilisation).

Au cours de l'intoxication au tétrachlorure de carbone, l'élaboration de la copule protéique de ces substances est perturbée conduisant ainsi à l'accumulation des triglycérides dans la cellule hépatique.

III - MECANISME DE LA SYNTHESE DES β LIPOPROTEINES (54) (56)

Les triglycérides représentent chez l'animal comme chez l'homme une réserve énergétique importante.

Ils peuvent être :

- soit apportés par l'alimentation
- soit synthétisés par l'organisme (foie)

Ce ne sont pas les seuls constituants lipidiques synthétisés, il y a également les phospholipides, le cholestérol et dérivés...

Les triglycérides biosynthétiques sont normalement libérés dans le plasma sous forme de complexe lipidoprotidique : les lipoprotéines.

Au cours d'atteintes hépatiques ils vont s'accumuler dans l'hépatocyte réalisant la "stéatose".

1. La synthèse des triglycérides d'origine biosynthétique

C'est à partir du glycérol et des acides gras que sont synthétisés les triglycérides.

§ Le glycérol

pour pouvoir être utilisé dans la synthèse des triglycérides, le glycérol doit être sous forme d'α glycérophosphate. Il peut avoir 2 origines (voir figure 3) :
le glycérol libre pour les organes possédant une enzyme, la glycérokinase.
le glucose 6 phosphate pour les tissus n'en possédant pas.

§ Les acides gras

Ils sont synthétisés essentiellement au niveau du foie.

Les acides gras pour être incorporés dans les triglycérides doivent être "activés" sous l'action d'une enzyme (Thiokinase) en Acyl Co A.

Les acides gras sont utilisés pour la plus grande partie d'entre eux pour synthétiser des molécules lipidiques

triglycérides	50 %
phospholipides	25 %

La synthèse des acides gras peut se produire à 2 niveaux :
au niveau des mitochondries mais surtout dans la phase soluble.

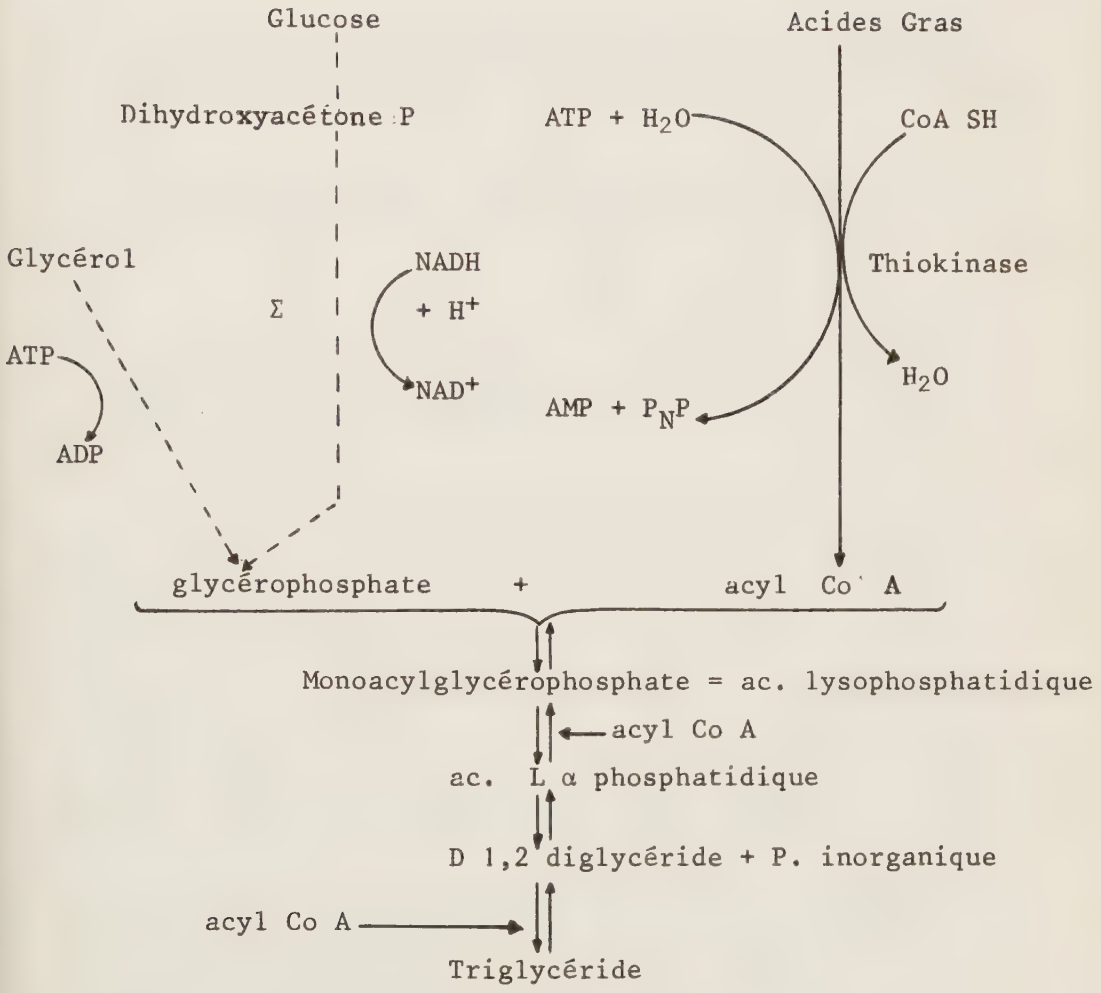


Fig. 3 - Schéma conduisant à la synthèse des triglycérides

2. La biosynthèse de la partie protéique (34) (36)

C'est le foie qui là encore va synthétiser la partie protéique. Les protéïnes sont formées au niveau des ribosomes et sont constituées par l'association de plusieurs polypeptides.

L'agencement des acides aminés dans la protéïne est réalisé selon un code que possède l'ADN du noyau.

L'ADN détient l'information génétique.

Dans l'ADN, un des brins va servir de "matrice" à la synthèse de l'ARN cellulaire ; cet ARN deviendra ARN messager, et ARN de transfert : c'est cet ARN cellulaire qui passera dans le cytoplasme véhiculant l'information génétique à ce niveau (24).

Pour jouer un rôle dans la synthèse protéique les différents AA doivent être activés. Cette activation est un problème énergétique résolu par l'ATP qui s'hydrolyse en AMP + P_NP.

La séquence des AA est réalisée au niveau des ribosomes ; il est donc nécessaire de les transporter jusqu'au lieu de synthèse. Ce sont les ARN de transfert qui en sont chargés. Ce sont des transporteurs exclusifs ; ils sont spécifiques de chaque AA. Chaque AA reconnaît sur son ARN une "combinaison" réalisée par des nucléotides ; leur séquence constitue l'ANTICODON de l'ARN de transfert.

C'est au niveau des ribosomes que convergent les ARN t et m. L'ARN messager qui s'associe au ribosome et l'"active" (ARN ribosomal) devient la matrice de la synthèse d'une protéine spécifique. Il possède une succession de nucléotides qui constituent le "CODON" ; seuls les ribosomes complets sont actifs.

Anticodon de l'ARN t et codon de l'ARN m sont adaptés spécifiquement l'un à l'autre ; chaque AA vient occuper la position qui lui est dévolue. Une protéïne prend naissance puis un mécanisme inconnu détache alors la protéïne synthétisée de sa matrice (voir figure n° 4).

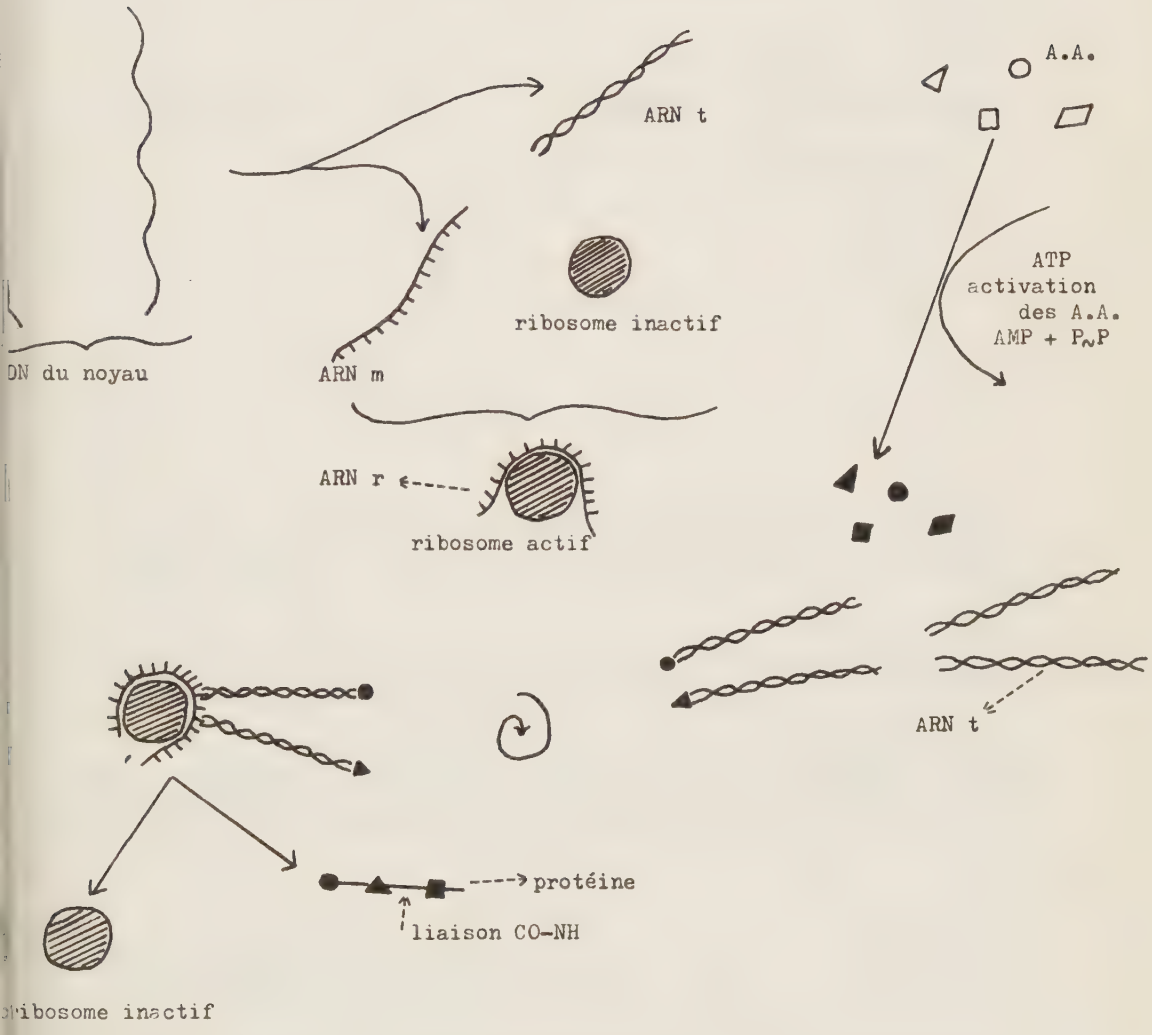
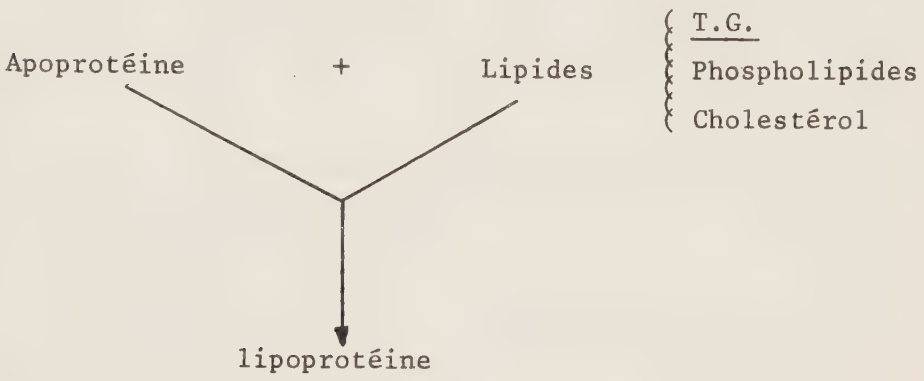


Figure 4 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA BIOSYNTHESE DES PROTEINES

3. Synthèse des β lipoprotéines



Une fois synthétisée, la molécule de triglycéride et la partie protéïque sont réunies pour former des lipoprotéines.

Ces lipoprotéines constituent les formes circulantes des lipides. On en distingue plusieurs groupes en fonction de leur densité.

Ce sont les lipoprotéines de très basse densité, (lipoprotéine β) que nous retiendrons car c'est cette fraction qui est le principal transporteur des triglycérides.

IV - CATABOLISME DES LIPIDES (56)

Catabolisme des lipides (triglycérides et phospholipides)

Triglycérides

Les Triglycérides sanguins (endogènes et exogènes) vont être retirés de la circulation essentiellement par le foie, le tissu adipeux et le tissu musculaire.

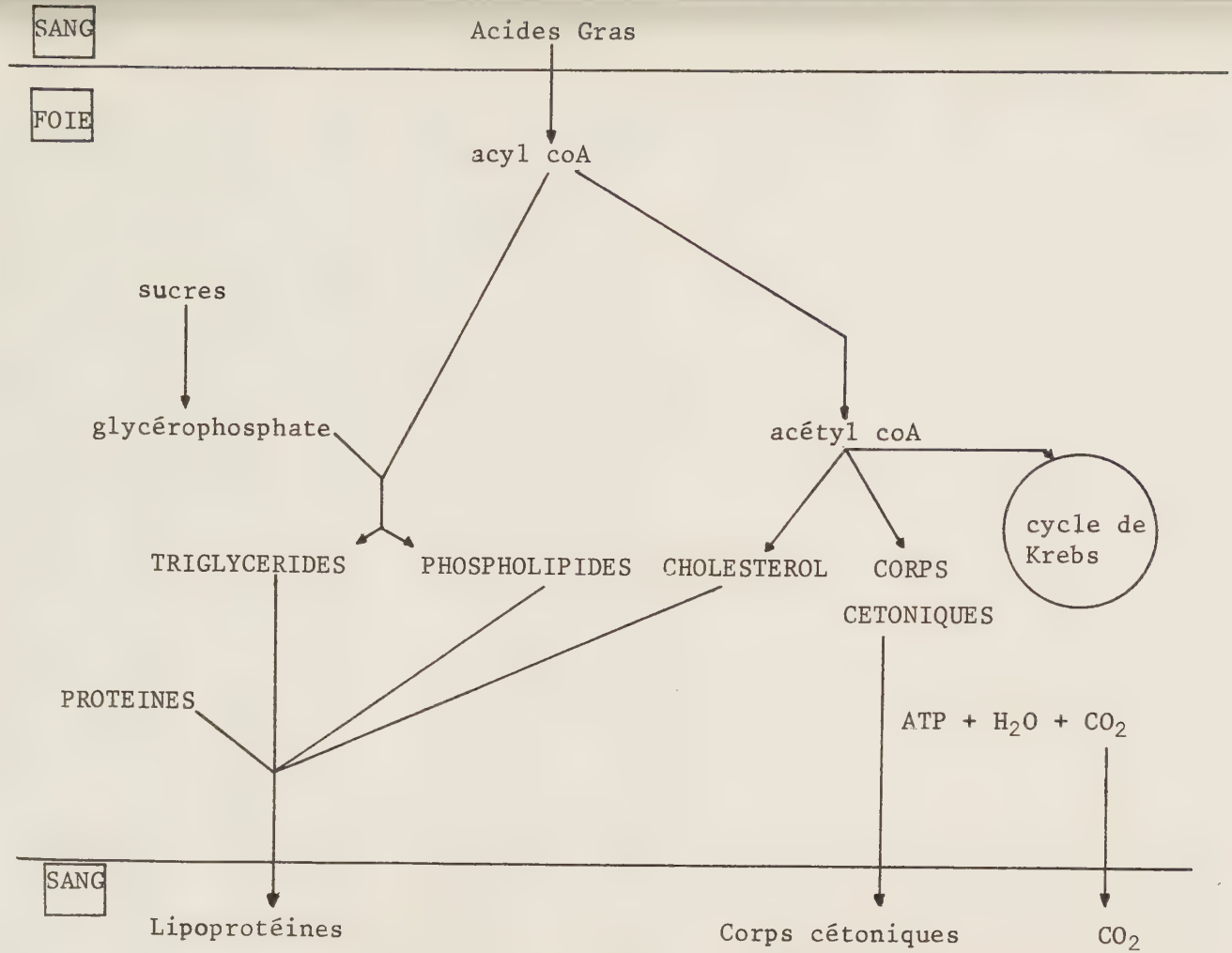
- Au niveau du foie, ils sont captés puis hydrolysés (lipases) Une partie des acides gras libérés et du Glycérol va pouvoir servir à resynthétiser des lipides hépatiques, l'autre partie des acides gras subit une oxydation, et le glycérol libre est intégré dans le métabolisme glucidique.

- Au niveau des muscles et du tissus adipeux,
  les triglycérides subissent une hydrolyse extracellulaire par la lipoprotéine lipase
  Les acides gras libres sont
  . soit oxydés (muscles)
  . soit réutilisés pour la synthèse des triglycérides et des lipides.
  Le glycérol libre est libéré dans la circulation.

L'oxydation des acides gras s'effectue selon le schéma de la β oxydation dont le siège est la membrane interne de la mitochondrie (oxydation jusqu'au stade acétyl co-enzyme A puis oxydation en CO_2 et H_2O dans le cycle de Krebs).

Phospholipides

Leur catabolisme a lieu essentiellement au niveau du foie. Une partie est excrétée par la bile, l'autre partie subit l'action de différentes phospholipases.



d'après DIRHEIMER
Bull. Soc. Pharm. Strasbourg Vol IX n° 1 1966

Fig. n° 5 - Voies métaboliques essentielles des acides gras dans le foie

C H A P I T R E IV

PARTIE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

De nombreux travaux expérimentaux se sont accumulés au cours de ces dernières années dans le domaine homéopathique. Ils ont permis notamment :

- de prouver la présence réelle de matière dans le remède homéopathique (dans la limite du nombre d'Avogadro),
- de fournir la preuve expérimentale de l'activité et de l'action des dilutions homéopathiques tant sur le végétal que sur l'animal.

§ Mise en évidence de matière dans les dilutions homéopathiques

C'est l'apparition des éléments radioactifs qui ont permis de mettre en évidence la présence de matière dans les dilutions homéopathiques.

BONET-MAURY et Coll. ont mesuré au compteur Geiger la radioactivité des dilutions successives de phosphore marqué (12).

Le radiophosphore a pu ainsi être dosé jusqu'à la 18è décimale. Les travaux identiques ont été réalisés par d'autres auteurs. Le Professeur DUCASSOU en particulier

a étudié le comportement de différents éléments radioactifs au cours de déconcentrations successives. Les travaux ont apporté les mêmes conclusions que précédemment. Il est à noter que cette 18è décimale ou 9 CH est la dilution limite reconnue aux préparations homéopathiques officinales (J.O. du 29/12/1948).

§ Expérimentation chez le végétal

Des travaux très importants ont été réalisés à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon sous la direction du Professeur NETIEN.

Ils ont montré notamment l'action des doses infinitésimales du sulfate de cuivre sur des plantes préalablement intoxiquées par cette substance (41).

§ Expérimentation chez l'animal

Les premières expériences de ce type ont été réalisées dans le laboratoire du Professeur LAPP à Strasbourg en collaboration avec Mlle WURMSER et J. NEY (57).

Ces auteurs ont étudié l'influence des doses infinitésimales de certains toxiques sur la cinétique des éliminations de ces mêmes substances chez des animaux intoxiqués (Arsenic - Bismuth).

Par la suite Mlle WURMSER & VISCHNIAC ont montré de la même façon l'élimination du plomb chez des rats intoxiqués par cette même substance.

MOURIQUAND a appliqué c es techniques sur le pigeon avec le même succès (40).

Des résultats obtenus, il apparaît qu'une dilution infinitésimale d'une substance est capable de provoquer l'élimination de la même substance stockée dans l'organisme.

Une autre preuve de la loi d'identité est apportée par le travail du Professeur A. CIER et de ses collaborateurs sur le diabète alloxanique (14) (16). Ces auteurs ont montré que des dilutions d'alloxane empêchaient l'apparition du diabète alloxanique provoqué par des doses fortes d'alloxane.

D'autres essais ont apporté la démonstration expérimentale du principe de similitude. Nous citerons tout particulièrement dans cette série les travaux portant sur l'action de l'Arnica sur la résorption de l'œdème péritonéal du rat (33) et ceux portant sur l'action d'Apis sur des phénomènes inflammatoires déclenchés par des agents physiques (10).

Il faut également citer les travaux effectués par CIER et ses collaborateurs sur l'hépatite expérimentale du rat (15) :

Après avoir réalisé une hépatite expérimentale chez le rat à l'aide de deux solvants halogènes : le tétrachlorure de carbone ou le bromobenzène, ils ont étudié l'action éventuelle de lycopodium et de lachesis administrés en intra-musculaire à une dilution 9è centésimale ; chacune de ces dilutions ont été étudiées isolément. Leurs travaux les ont conduit malheureusement à des résultats négatifs.

Il nous a cependant paru intéressant de reprendre un tel type d'expérimentation avec des dilutions homéopathiques de phosphore en raison de la similitude lésionnelle existant entre l'intoxication phosphorée et l'intoxication expérimentale au tétrachlorure de carbone.

Certes, ces travaux ne représentent que quelques exemples pris parmi la liste des nombreuses expérimentations effectuées pour confirmer le bien fondé de la Doctrine Hahnemannienne (26) (43).

Puissent nos travaux apporter une preuve supplémentaire de l'activité des dilutions homéopathiques !

Le protocole expérimental que nous avons adopté est celui qui est utilisé classiquement pour tester un protecteur hépatique

- création d'une hépatite expérimentale
- choix des tests permettant la mise en évidence des dysfonctionnements hépatiques
- choix du traitement à appliquer.

L'action de Phosphorus au niveau hépatique sera étudiée au moyen de techniques expérimentales classiques consistant en la mise en évidence d'une action préventive et curative.

I - L'HEPATITE EXPERIMENTALE

On entend par hépatite expérimentale une atteinte de la cellule hépatique provoquée artificiellement

- soit par l'utilisation d'agents toxiques (hépatites toxiques)
- soit par l'emploi de régimes déséquilibrés (hépatites nutritionnelles)

A - CHOIX DE L'AGENT TOXIQUE

Nous avons volontairement laissé de côté l'emploi de régimes déséquilibrés, la durée des expérimentations étant trop longue et les réponses obtenues inégales.

Si on considère les agents toxiques, on peut les classer grossièrement en 2 groupes :

- Les poisons minéraux dont les plus utilisés sont l'arsenic, le phosphore, le sélénium, l'antimoine.
- Les poisons organiques
  - parmi lesquels les solvants chlorés occupent la plus grande place : chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichlorure d'éthylène, trichloréthylène
  - l'alcool éthylique et le benzène sont également utilisés pour créer des hépatites expérimentales.

C'est l'intoxication par le tétrachlorure de carbone que nous avons pris pour type. Le tétrachlorure de carbone est en effet le toxique hépatique par excellence. Un des traits caractéristiques de l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone est son action nécrosante directe sur les zones centrolobulaires hépatiques. Les lésions anatomopathologiques qu'il provoque sont connues depuis longtemps et ont fait l'objet de nombreux travaux notamment en microscopie électronique (42) (52) (53).

1. Etude des lésions anatomopathologiques

Au niveau du foie, on observe quelle que soit la voie d'administration, digestive, intrapéritonéale (17), sous cutanée, une atteinte hépatique caractérisée par une infiltration graisseuse avec, dans les 12 à 24 heures suivant l'intoxication, une nécrose hépatique localisée à la zone centrale des lobules. De n ombreux travaux ont montré que les ultrastructures atteintes en premier concernaient le reticulum endoplasmique, (29) (39) (42) (47) (49). Chez le rat, l'administration du toxique entraîne quelques minutes après seulement, une diminution de la basophilie dans les cellules hépatiques centrolobulaires. Après quelques heures, ces cellules sont gonflées provoquant ainsi un ralentissement de la circulation intralobulaire par écrasement des sinusoïdes. Le caractère granuleux du cytoplasme disparaît pratiquement. On voit alors se développer des cellules anormalement claires, transparentes comme infiltrées d'eau, d'où le terme de cellules "ballons" qui leur a été attribué (42) et dont la formation correspond à une dégénérescence hydropique des cellules parenchymateuses. Au niveau de ces "cellules ballons" se forme une zone de *stéatose*.

Si au cours des 2 premières heures suivant l'intoxication l'atteinte mitochondriale n'est pas très marquée douze heures après les lésions mitochondriales apparaissent au contraire nettement. Les lésions mitochondriales sont en effet plus tardives que celles de l'ergastoplasme.

L'atteinte est à son maximum entre la 24 et la 48è heure.

Lorsque l'application de la substance nocive est unique, la restitution intégrale de l'organe s'effectue dans les 5 à 15 jours qui suivent l'intoxication. La région centrolobulaire s'infiltre très rapidement de cellules telles que polynucléaires, neutro et éosinophiles, lymphocytes, macrophages qui vont avoir pour but d'éliminer le tissu nécrosé ; l'effort de régénération part toujours des régions périportales (50).

2. Modifications intéressant le métabolisme cellulaire

En dehors de cet aspect morphologique, des modifications intéressant le métabolisme cellulaire ont été mis en évidence par de nombreux auteurs à l'aide de techniques biochimiques et histochimiques.

a) Les lipides

Au point de vue lipidique, des travaux ont montré que l'administration d'une seule dose de toxique à des rats normaux entraîne une augmentation significative des triglycérides hépatiques et une chute des triglycérides plasmatiques (1) (2) (30). Il est à noter que le phosphore blanc provoque au cours de l'intoxication expérimentale les mêmes effets (17) (37).

b) Les enzymes

Du fait de la grande richesse des hépatocytes en enzymes, toute lésion hépatocellulaire s'accompagnera d'une libération importante d'enzymes dans le sang circulant (enzymes contenus dans le cytoplasme et dans les organites intracellulaires). En effet, il suffit d'une modification même légère de la membrane cellulaire pour observer un tel phénomène (45).

On connaît aujourd'hui très bien la relation qui existe entre l'importance de l'augmentation de l'activité enzymatique du sérum et la dose d'un toxique administré.

C'est ainsi que les hépatites expérimentales au tétrachlorure de carbone s'accompagnent d'une élévation importante et rapide,

des transaminases, lactodeshydrogénases, ornithine carbamyl transférase, etc...

Les effets de ce produit sont évidemment fonction des doses, du mode d'administration, de l'espèce animale utilisée.

Si on opère dans les mêmes conditions èxpérimentales, les lésions sont :

- sensiblement les mêmes chez tous les animaux traités
- apparaîtront et disparaîtront dans les mêmes délais
- évolueront de la même façon.

B - CHOIX DE L'ESPECE ANIMALE

Tous les animaux utilisés pour nos essais ont été des rats mâles souche Wistar de 200-250 g. Les animaux répartis en lots homogènes ont été nourris au cours de l'expérimentation par de l'*aliment composé complet* (A.04).

C - LES TESTS D'EXPLORATION HEPATIQUE (3)

La multiplicité des fonctions du foie, fait que cet organe offre de très larges possibilités d'exploration. Il existe aujourd'hui un très grand nombre de tests destinés à mettre en évidence les dysfonctionnements hépatiques :

- *Tests de rétention biliaire :* dosage sanguin de la bilirubine, sels biliaires, cholestérol total, phosphatase alcaline...
- *Tests d'insuffisance hépatique :* dosage sanguin des protides, sérum albumine...
- *Tests de cytolyse :* dosage enzymatique
- *Tests d'inflammation :* dosage des globulines plasmatiques
- *Clearance hépatique :* clearance de la B.S.P.

et chez l'animal on pratique des examens histologiques.

Nous retiendrons parmi ces nombreux tests ceux qui reflètent le mieux l'atteinte hépatique et qui sont susceptibles d'être appliqués au rat.

1. Les tests enzymatiques

Ils sont généralement très sensibles ; en effet l'existence d'une activité enzymatique élevée dans le sérum n'implique pas nécessairement une atteinte cellulaire détectable morphologiquement.

Parmi toutes les enzymes que l'on dose couramment en pathologie hépatique (46), il ressort que les transaminases et les lactodeshydrogénases sont, de loin, celles qui augmentent le plus au cours d'une atteinte hépatique ; nous choisirons de les doser pour suivre l'évolution de l'intoxication au tétrachlorure de carbone.

§ Les transaminases

Ces enzymes intervenant dans le métabolisme protidique sont localisées dans les mitochondries et dans la partie soluble du cytoplasme des cellules.

L'augmentation de l'activité transaminasique du plasma au cours de l'hépatite toxique au tétrachlorure de carbone est aujourd'hui connue (11). Il est intéressant de noter que des travaux ont montré que l'élévation du taux plasmatique était proportionnelle à la quantité de tétrachlorure de carbone administré (4). Les transaminases sont dosées dans le sérum par la méthode colorimétrique de REITMAN & FRANKEL (Kit Mérieux).

§ Les lacto-deshydrogénases (LDH)

La L.D.H. est une enzyme de la glycogénolyse. Elle intervient dans la voie d'EMBDEN-MEYERHOFF ; elle catalyse la réduction du pyruvate en lactate.

L'augmentation dans le sérum constitue une réponse très sensible de l'agression toxique. La L.D.H. est dosée dans le sérum par la méthode colorimétrique de CABAUD & WROBLEWSKI (Kit Mérieux).

Si au cours de nos essais, nous avons constaté un certain parallélisme entre les cinétiques des transaminases et de la L.D.H., il apparaît que la L.D.H. est touchée plus rapidement au cours de l'intoxication au tétrachlorure de carbone.

2. Dosage des lipides sériques

Nous avons effectué le dosage des triglycérides sériques (dosage colorimétrique Kit Biotrol).

3. Coupes histologiques

L'histologie représente le moyen le plus sûr d'évaluation d'une atteinte ou d'une protection hépatique.

Les colorants classiques ont été réalisés sur des coupes de foies :

- coloration H.E.S. (Hematoxylin - éosine - safran)
- coloration P.A.S. (méthode à l'acide périodique Schiff).

Cette coloration est destinée à la mise en évidence des enclaves glycogéniques.

Nous avons également effectué quelques clichés en microscopie électronique.

II - ESSAIS

A - CHEZ L'ANIMAL TEMOIN

Des essais préliminaires nous ont permis de déterminer les doses de tétrachlorure de carbone capables d'entraîner une variation significative des tests hépatiques choisis. Il s'agissait pour nous de créer chez l'animal une hépatite expérimentale *contrôlable et reproductible* dont le retour à la normale des tests biochimiques n'excédait pas une semaine.

Nous avons effectué des essais sur le rat avec des doses croissantes de tétrachlorure soit :

250 mg ; 500 mg ; 1 g ; 1,75 g/kilo d'animal.

- 250 mg ou 500 mg de tétrachlorure de carbone par kilo par voie intrapéritonéale ne permettent pas d'obtenir chez le rat une augmentation suffisante des enzymes sériques. A

ces doses tous les animaux d'un même lot ne réagissent pas simultanément ; certains d'entre-eux n'accusant aucune modification de leurs taux enzymatiques.

- La dose de 1,75 g de tétrachlorure de carbone par kilo, par voie intrapéritonéale, provoque une augmentation très importante des enzymes sériques ce qui nécessite de fortes dilutions pour le dosage, accroissant ainsi les risques d'erreurs. De plus, à cette dose, il est à noter un certain pourcentage de décés risquant de perturber les résultats.
- La dose de 1 g par kilo nous a permis d'obtenir des variations des taux enzymatiques, d'une amplitude suffisante et d'une assez bonne reproductibilité.

C'est cette dernière que nous avons retenue pour notre expérimentation.

- Une étude préalable portant sur des rats normaux nous a permis de déterminer les constantes sériques suivantes :

(moyenne sur 50 animaux)

Transaminases	SGOT	moyenne	138 U/ml
	SGPT	moyenne	64 U/ml
L.D.H.		moyenne	250 U/ml
Triglycérides sériques		moyenne	0,37 g/l

- L'étude des variations des différents tests choisis pour suivre l'évolution de l'intoxication expérimentale, nous a permis d'établir les courbes suivantes. On réalise l'intoxication par le tétrachlorure de carbone à raison de un gramme par kilo en solution dans l'huile d'olive, le volume d'injection étant de 1 ml par voie intrapéritonéale.

VARIATION DE LA TRANSAMINASEMIE (fig. 6)

Au cours de nos essais, nous avons pu observer que c'était à la 48è heures en moyenne que la libération des transaminases était la plus importante. C'est donc au bout de ce délai que nous avons décidé d'effectuer le premier dosage.

Quatre jours après l'intoxication, les taux sériques des transaminases (S.G.O.T. et S.G.P.T.) seront proches de leur valeur normale.

VARIATION DE LA L.D.H. SERIQUE (fig. 7)

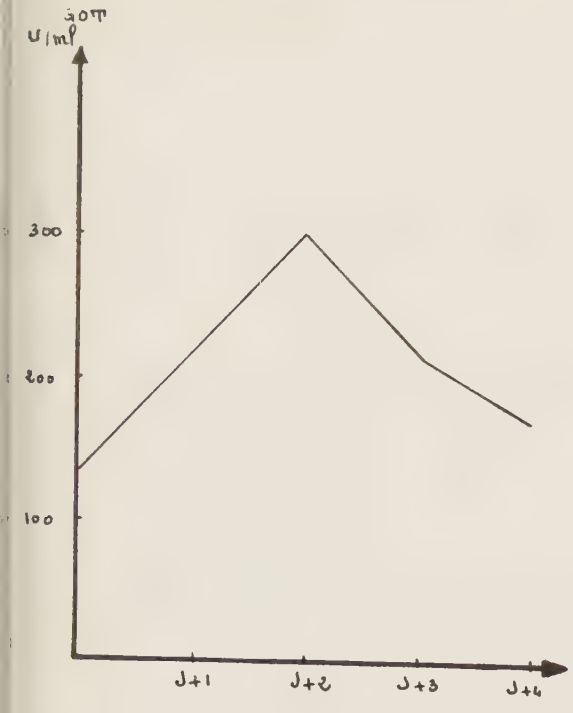
Le pic de la L.D.H. sérique apparaît plus précocément que ceux des transaminases ; la libération de cette enzyme atteint son maxima moins de 24 heures après l'injection.

Si la montée est brutale, le déclin qui s'amorce aussitôt est contrairement aux transaminases sériques, très rapide ; dès la 48è heure les taux obtenus seront voisin de la normale.

VARIATION DES TRIGLYCERIDES SERIQUES (fig. 8)

24 heures après l'injection de tétrachlorure, on assiste à une chute des triglycérides sériques de l'ordre de 40 %.

Le taux redevient normal trois jours après l'intoxication.



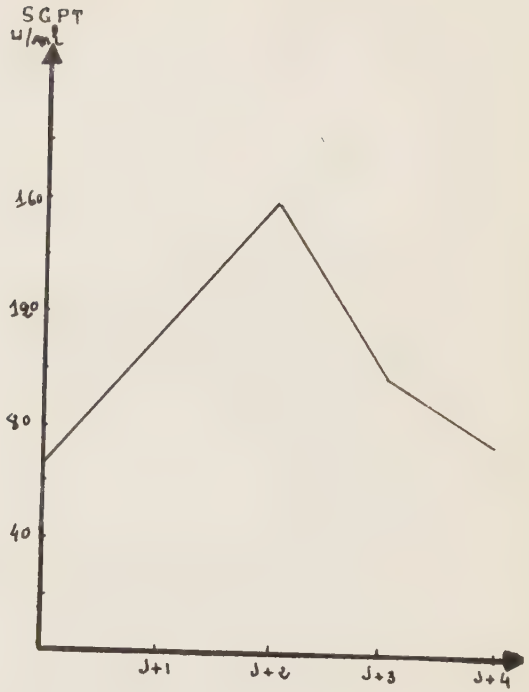


FIG 6 TRANSAMINASES SERIQUES

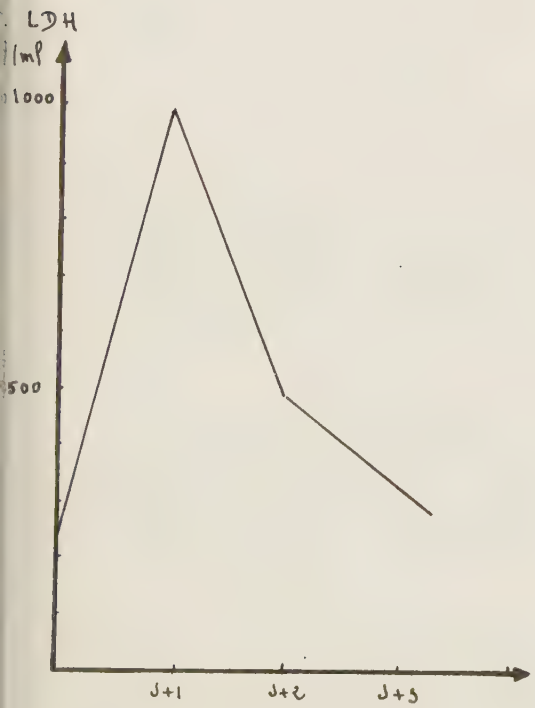


FIG 7 L.D.H. SERIQUES

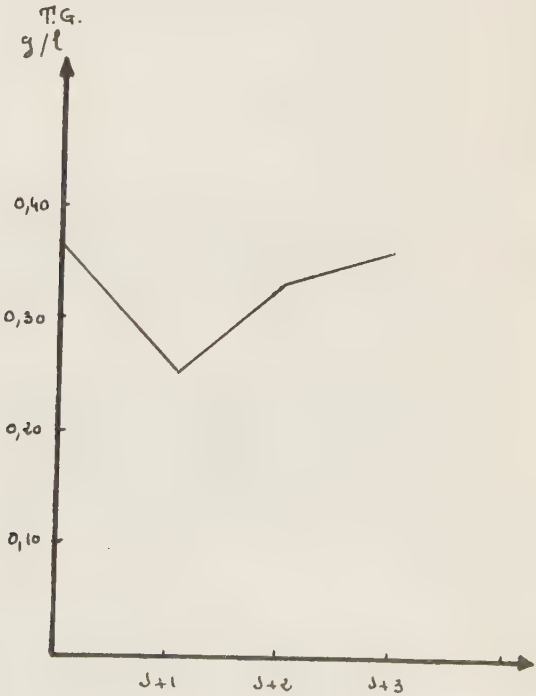


FIG 8 TRIGLYCERIDES SERIQUES

B - CHEZ L'ANIMAL TRAITE

1. Choix du traitement homéopathique

Nous avons utilisé 2 dilutions couramment employées en médecine humaine :

Phosphorus 7 CH

Phosphorus 15 CH

Ces deux dilutions sont administrées chez les animaux traités à raison de deux injections I.P. par jour à 8 heures d'intervalle (volume d'injection : 1 ml).

2. Mise en évidence de l'effet curatif

(Dose d'intoxication : un gramme par kilo)

Nous avons divisé les animaux en 3 lots homogènes :

- un lot témoin
- un lot traité 7 CH
- un lot traité 15 CH

Les animaux des lots traités 7 CH et 15 CH reçoivent une injection de Phosphorus au moment de l'intoxication (les animaux témoins reçoivent des injections de sérum physiologique) ; le traitement est ainsi renouvelé toutes les 12 heures.

Les prélèvements du sang sont effectués dans la veine de la queue (31). Le premier est effectué 24 heures après l'intoxication ; les prélèvements suivants se font toutes les 24 heures jusqu'au retour à la normale des résultats.

---

a) Résultats biochimiques

* Dosage des Transaminases sériques (fig. 9)

A la 48è heure, on peut observer une différence très significative dans l'évolution des transaminases sériques (SGOT et SGPT) entre les traités par Phosphorus 7 CH et les témoins (40 %) mais la différence observée entre les traités 15 CH et les témoins ne peut pas être interprétée objectivement.

Quatre jours après l'injection de tétrachlorure de carbone, la transaminasémie OT et PT est redevenue normale pour les 3 lots.

* Dosage des Lacto-deshydrogénases sériques (fig. 10)

Ici encore, on peut noter une nette différence entre les taux de la L.D.H. sérique des témoins et des traités par Phosphorus 7 CH et comme on vient de le voir sur les courbes précédentes de la transaminasémie, la différence entre les traités 15 CH et les témoins n'est pas significative.

Dans les trois cas, traités 7 CH, traités 15 CH, témoins, la libération de L.D.H. atteint son maxima 24 heures après l'injection.

Au bout de 48 heures, on assiste dans tous les cas à une chute brutale du taux avec des résultats proches de la normale.

* Dosage des Triglycérides sériques

Les courbes des lots traités 7 CH et 15 CH et du lot témoin sont pratiquement superposables.

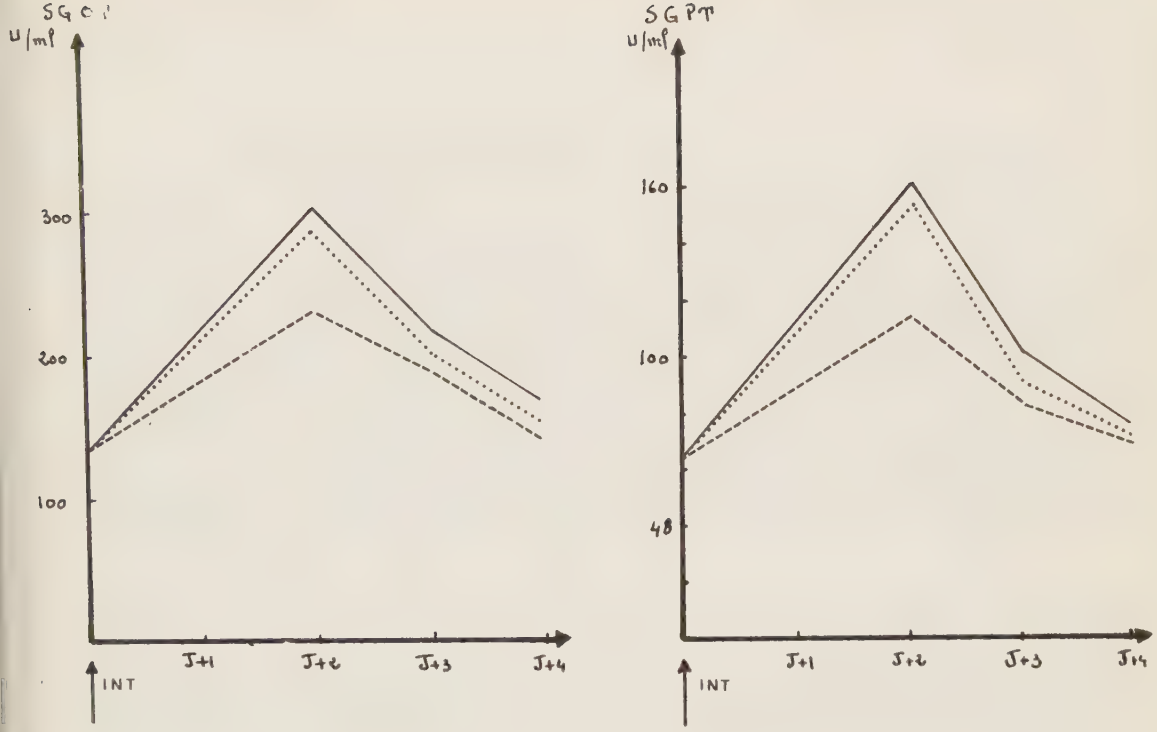


FIG 9 TRANSAMINASES SERIQUES

LEGENDE

——— Témoins

------ Traités 7 CH

..... Traités 15 CH

EFFET CURATIF

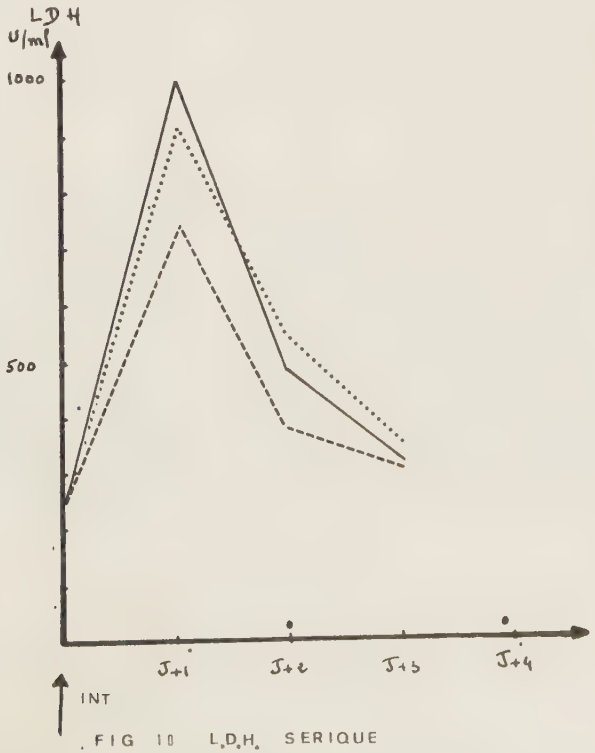


FIG 10 L.D.H. SERIQUE

b) *Etude histologique*

§ En Microscopie photonique

Des rats provenant des lots précédents témoins, traités par Phosphorus 7 CH, traités par Phosphorus 15 CH sont sacrifiés à J+3, J+8, J+15 soit 3, 8 et 15 jours après l'intoxication par le tétrachlorure de carbone.

Les foies sont prélevés après sacrifice des animaux et fixés dans le formol à 10 % (on effectue une dilution à 10 % du formol commercial), puis inclus de façon classique, coupés et colorés

à l'H.E.S.

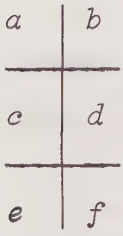
au P.A.S.

Ces coupes sont étudiées au microscope photonique et les résultats obtenus ont été les suivants :

PLANCHE I

COUPES DE FOIES OBSERVEES EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE

EFFET CURATIF



a - Témoin intoxiqué, J + 3, coloration H.E.S.

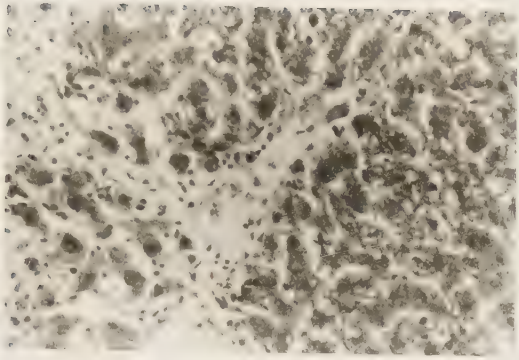
b - Traité par Phosphorus 15 CH, J + 3, coloration H.E.S

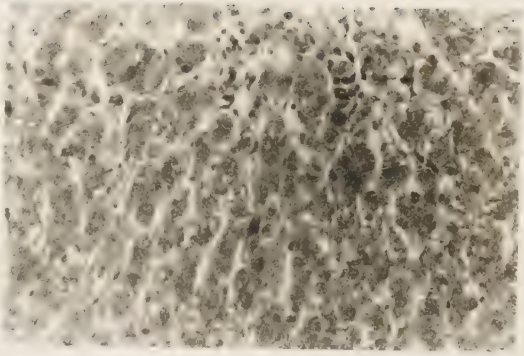
c - Témoin intoxiqué, J + 3, coloration P.A.S.

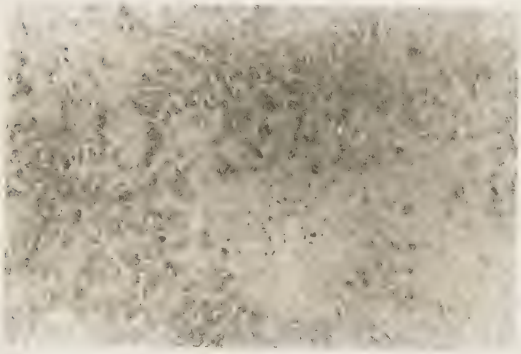
d - Traité par Phosphorus 15 CH, J + 3, coloration P.A.S.

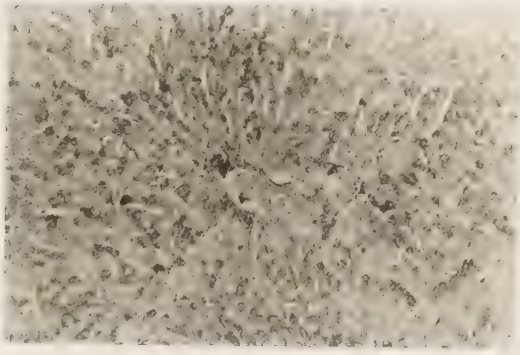
e - Témoin intoxiqué, J + 15, coloration P.A.S.

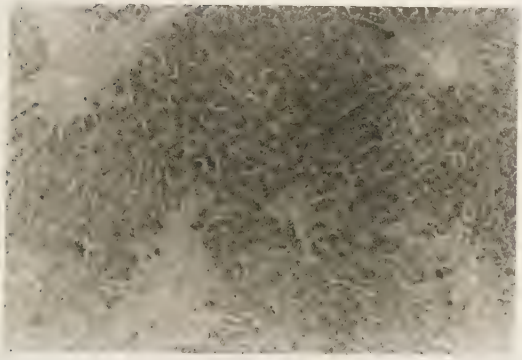
f - Traité par Phosphorus 15 CH, J + 15, coloration P.A.S.

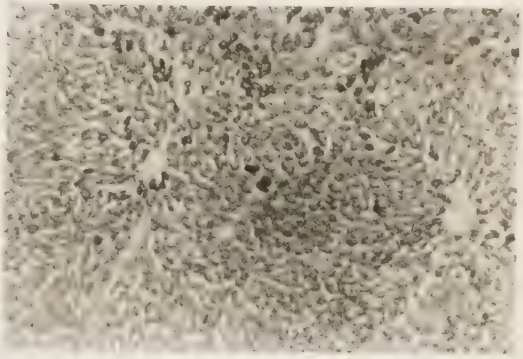












J + 15 :

Témoins :

Persistance de zones P.A.S. négatif dans les régions centro-lobulaires.

Traités : 7 CH

La charge en glycogène est modérée dans l'ensemble du parenchyme hépatique ; toutefois on note l'absence de zone P.A.S. négatif centro-lobulaire.

15 CH

Forte charge glycogénique dans l'ensemble du parenchyme hépatique.

Conclusions

Le produit administré en "curatif" après intoxication par une dose de 1 g/kg de ccl 4 détermine les effets suivants :

- Réduction précoce des foyers de nécrose hépatocytaire, avec augmentation des mitoses et apparition d'hépatocytes renfermant une charge glycogénique plus marquée que celle des hépatocytes des animaux témoins. Donc meilleure reconstitution du capital hépatocytaire fonctionnellement efficace.

Ces effets sont plus marqués à J + 3 et J + 15. Pour J + 8 les résultats sont peu significatifs. La dose de 15 CH nous apparaît histologiquement plus efficace que 7 CH tant à J + 3 qu'à J + 15

REMARQUE :

Des animaux provenant des lots précédents (témoin-traité 7 CH- traité 15 CH) ont également été sacrifiés 2 h, 12 h, 48 h après l'administration du toxique.

La polymérisation est assurée par passage dans une étuve à 60° pendant 48 heures.

Les coupes ultrafines sont obtenues à l'Ultratome L.K.B. ; elles sont contrastées par l'acétate d'uranyle en solution aqueuse saturée. Le contraste est accentué par action du citrate de plomb selon REYNOLDS (48).

Les coupes sont enfin examinées au microscope électronique RCA EMU 3 G.

Légendes des Figures :

C.B. = *Canalicule biliaire*
C.D. = *Cellule en dégénérescence*
C.N. = *Cellule normale*
ERG = *Ergastoplasme*
GL = *Glycogène*
H = *Hématie*
L = *Lipide*
M = *Mitochondrie*
N = *Noyau*
N.C. = *Nécrose cellulaire*
N.U. = *Nucléole*

PLANCHE II

Photo 1 *Rat Témoin intoxiqué J + 2 heures*

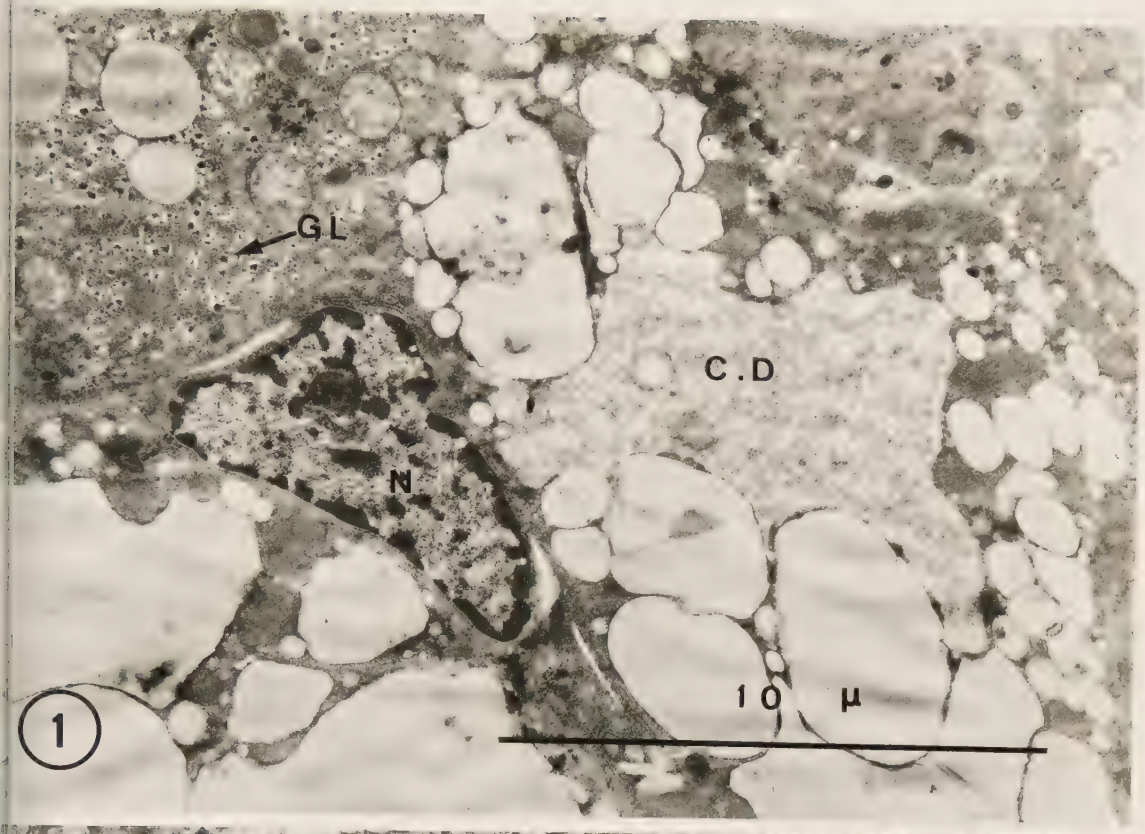
A côté de cellules relativement peu atteintes (inclusion lipidique, dégranulation de l'ergastoplasme), nous observons des cellules totalement dégénérées (énormes vacuoles cytoplasmiques compressant quelques organites cellulaires encore reconnaissables) parfois groupées en petits foyers de nécrose .

Photo 2 *Rat traité par Phosphorus 7 CH*

J + 2 heures

Un certain nombre de cellules présentent un aspect de vacuolisation cytoplasmique (dilatation des citernes réticulaires beaucoup moins accentuées que sur le cliché précédent).

D'autres cellules ont un aspect voisin de celui de l'hépatocyte normal avec en particulier un ergastoplasme abondant, essentiellement groupé autour des mitochondries.


GL
C.D
N
10 μ
1

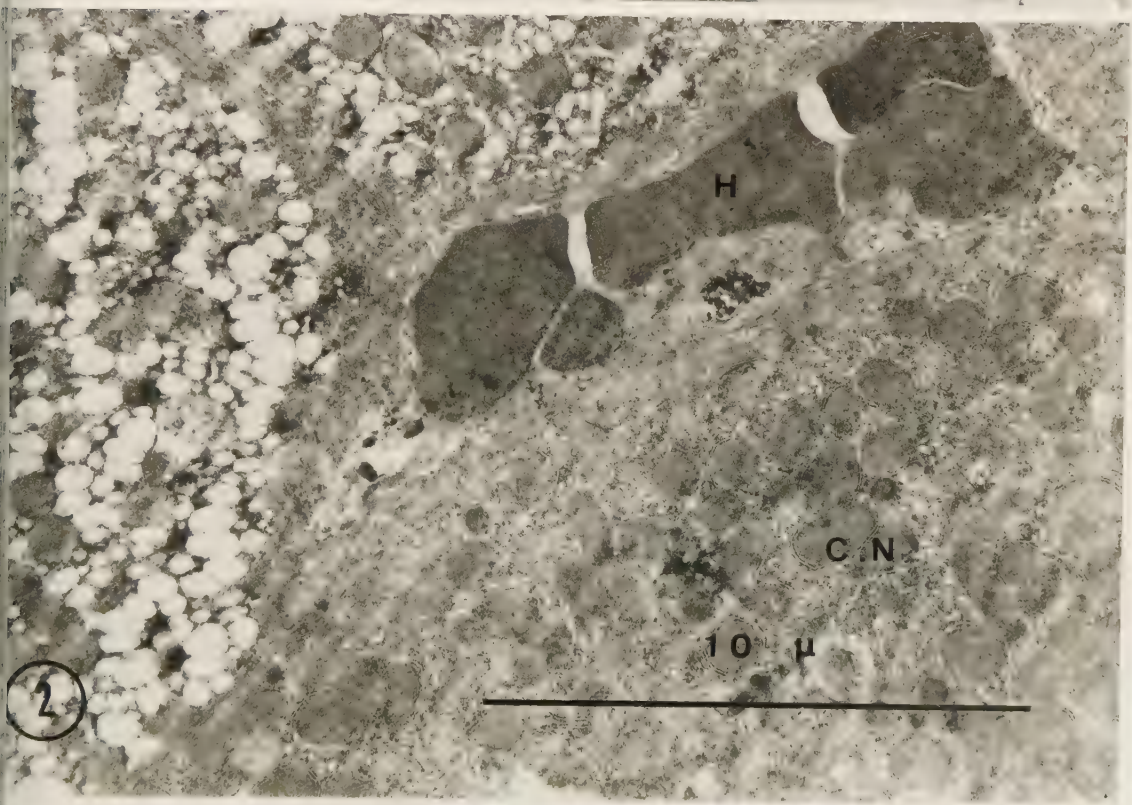

H
C.N
10 μ
2

Photo 3 *Rat traité 15 CH* *J + 2 heures*

L'ensemble des tissus examinés présentent un aspect identique à celui des tissus sains avec en particulier abondance du réseau ergastoplasmique accompagné de ses empilements lamellaires classiques (un certain nombre d'autres cellules présentaient quelques aspec ts de vacuolisation du cytoplasme et du réseau ergastoplasmique).

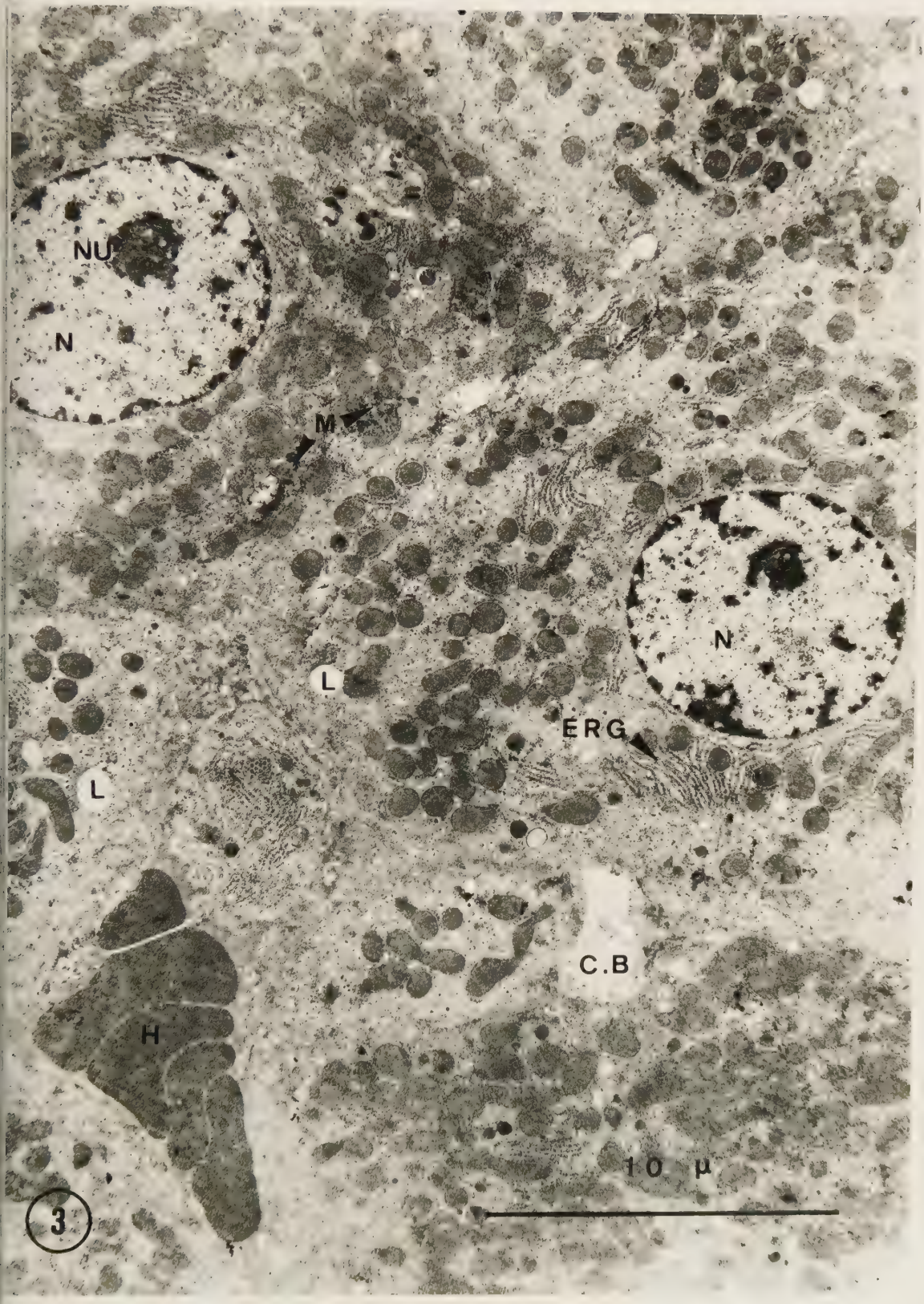

NU
N
M
N
L
ERG
L
C.B
H
10 μ
3

PLANCHE IV

Photo 4 *Rat témoin intoxiqué J + 12 heures*

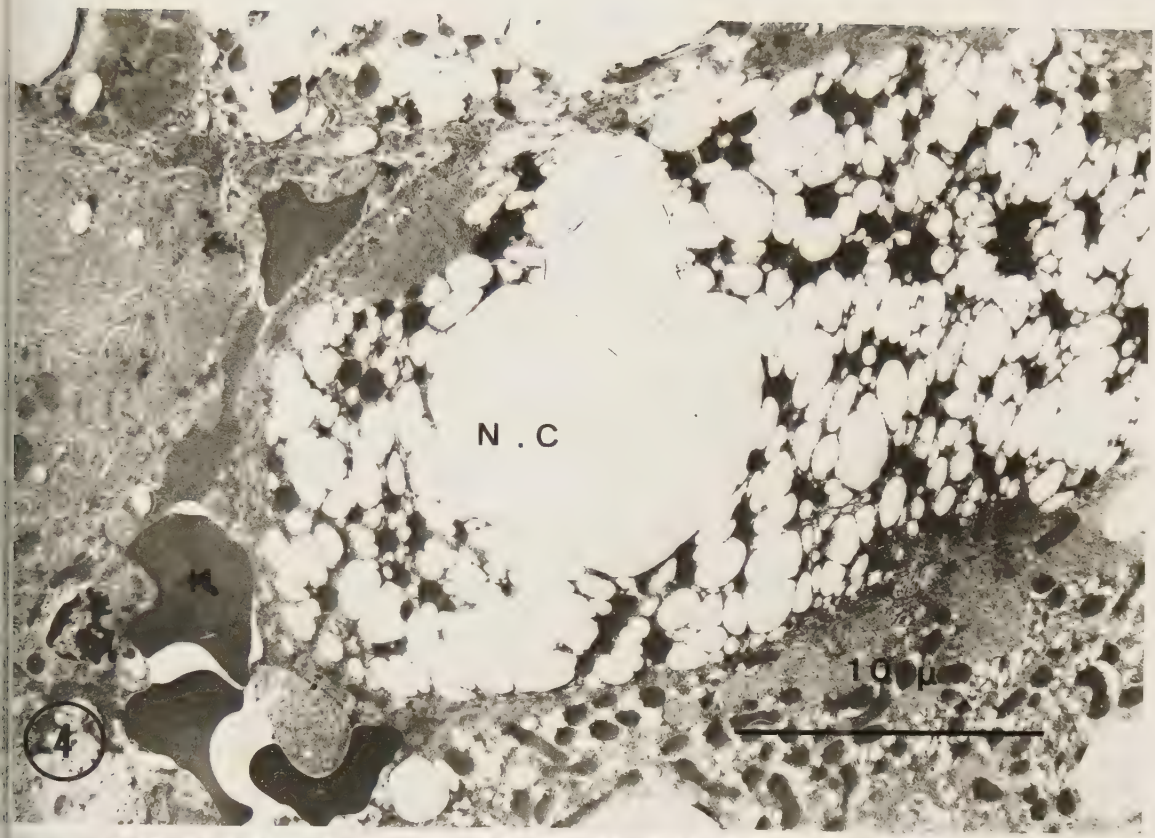
L'aspect correspond à celui observé à la figure 1 avec une aggravation quantitative des signes de dégénérescence et nécrose cellulaire.

Photo 5 *Rat traité par Phosphorus 7 CH*

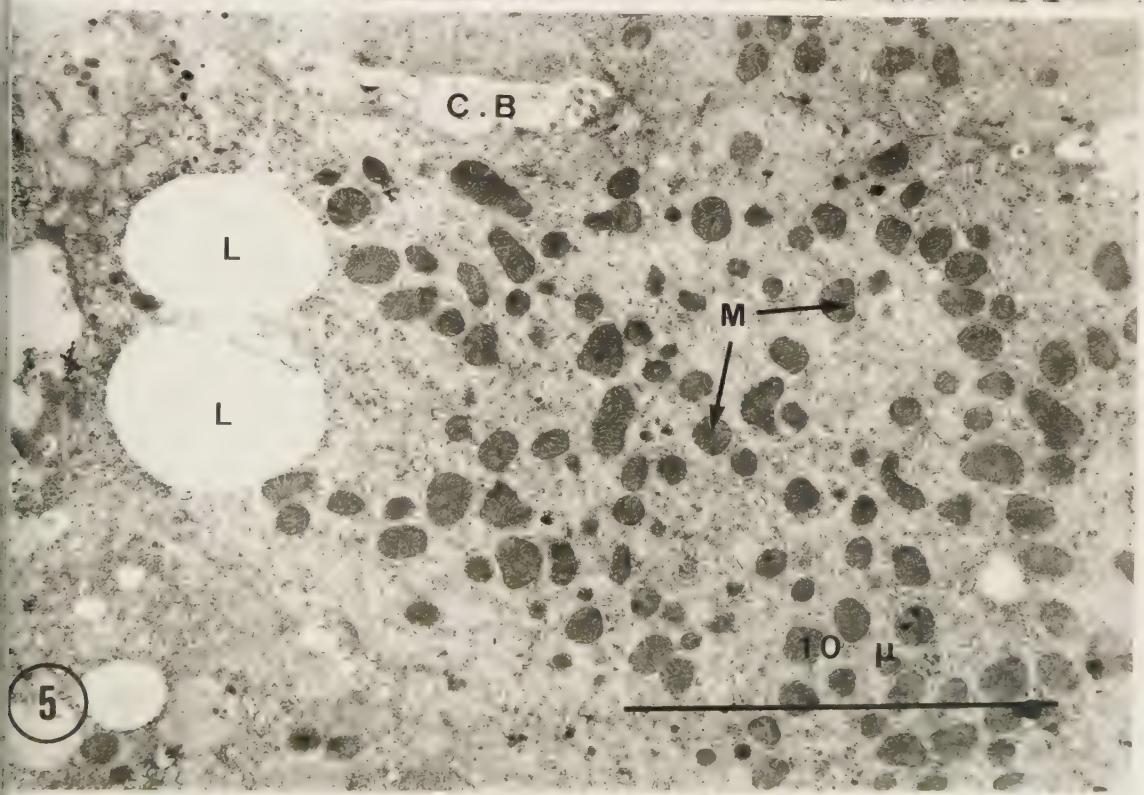
J + 12 heures

Les cellules présentent quelques rares aspects de vacuolisation cytoplasmique.

Les mitochondries sont intactes, par contre le réseau ergastoplasmique est peu important et les ribosomes libres abondant, dans le cytoplasme.



4



5

PLANCHE V

Photo 6 *Rat traité par Phosphorus 15 CH*

J + 12 heures

Si quelques cellules présentent un début de vacuolisation, l'ensemble du parenchyme hépatique a un aspect infrastructural tout à fait comparable à celui rencontré chez les animaux sains.

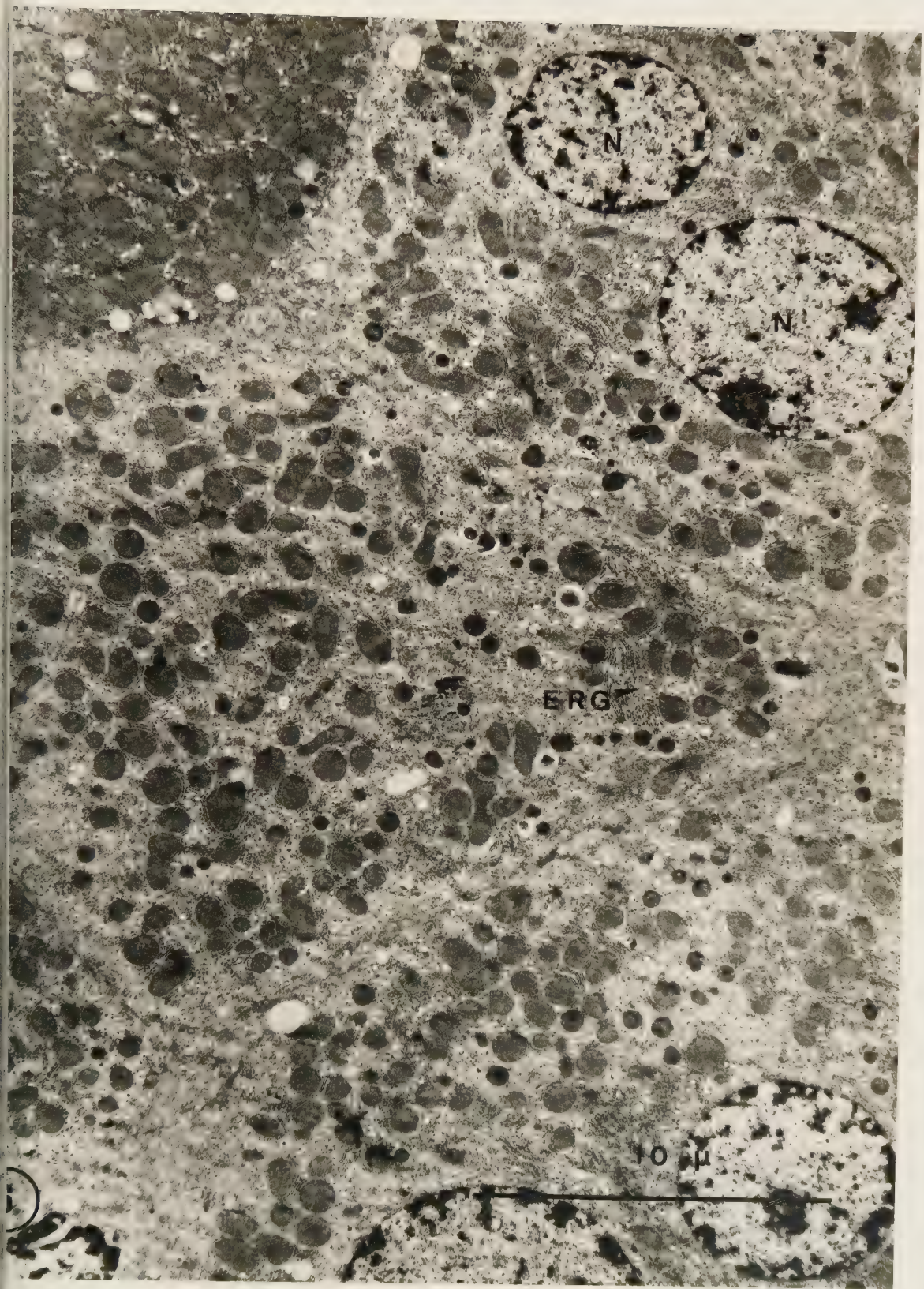

N
N
ERG
10 μ

PLANCHE VI

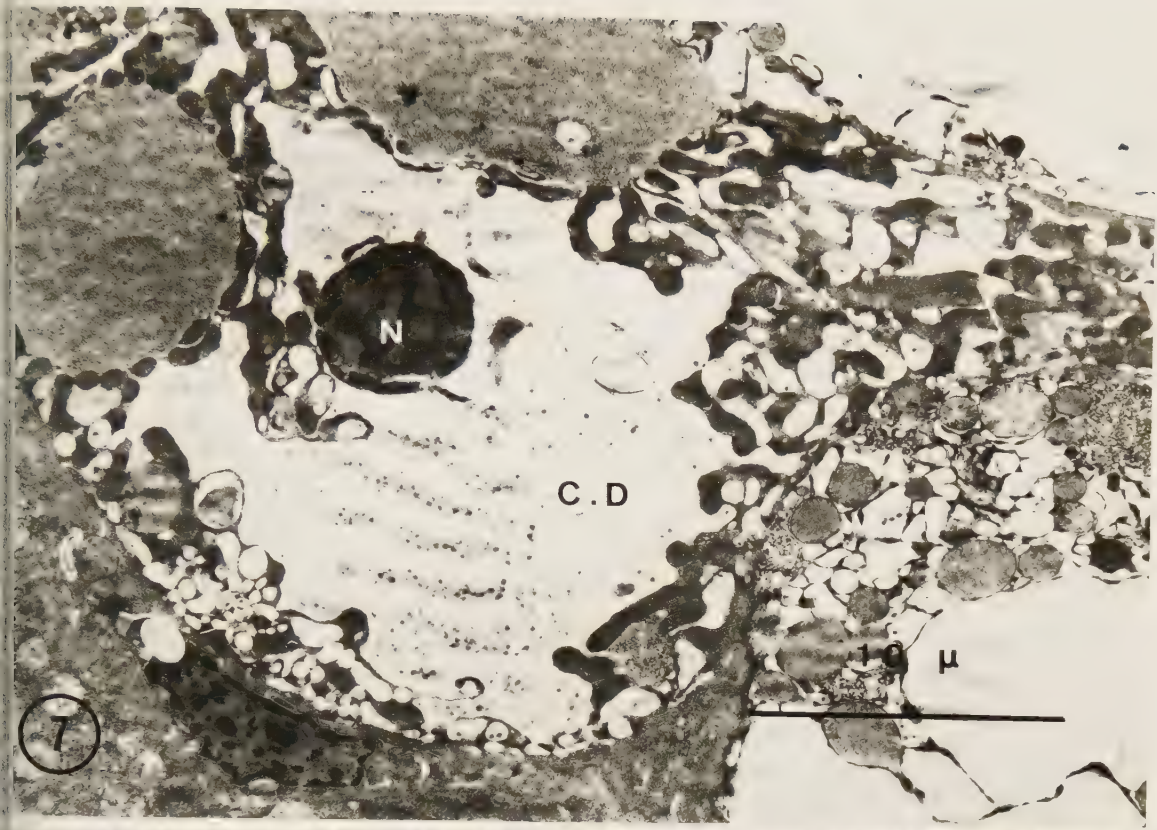
Photo 7 *Rat témoin intoxiqué J + 48 heures*

L'ensemble du parenchyme est atteint et offre les mêmes aspects de dégénérescence et de nécrose que ceux décrits aux figures (1) et (4).

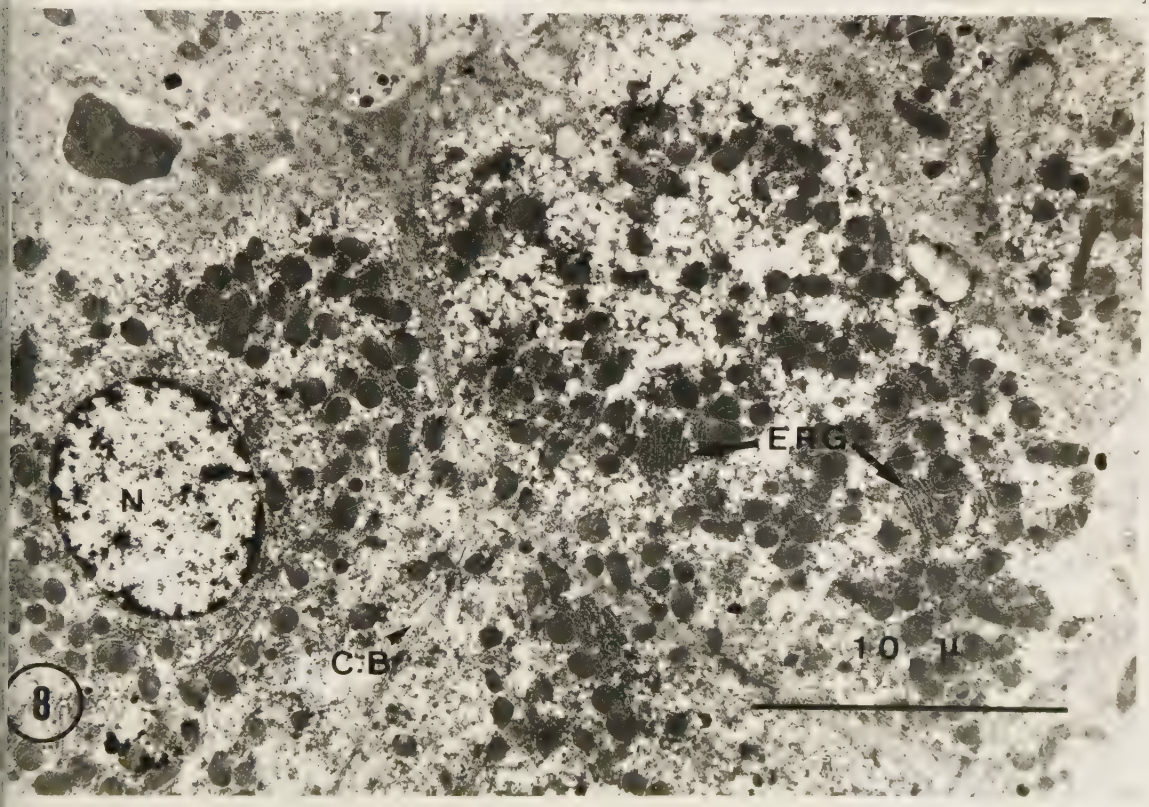
Photo 8 *Rat traité par Phosphorus 7 CH*

J + 48 heures

L'ensemble des cellules présente une vacuolisation cytoplasmique parfois importante mais les mitochondries demeurent intactes. L'ergastoplasme est abondant et se présente la plupart du temps sous forme d'empilements lamellaires typiques.



7



8

PLANCHE VII

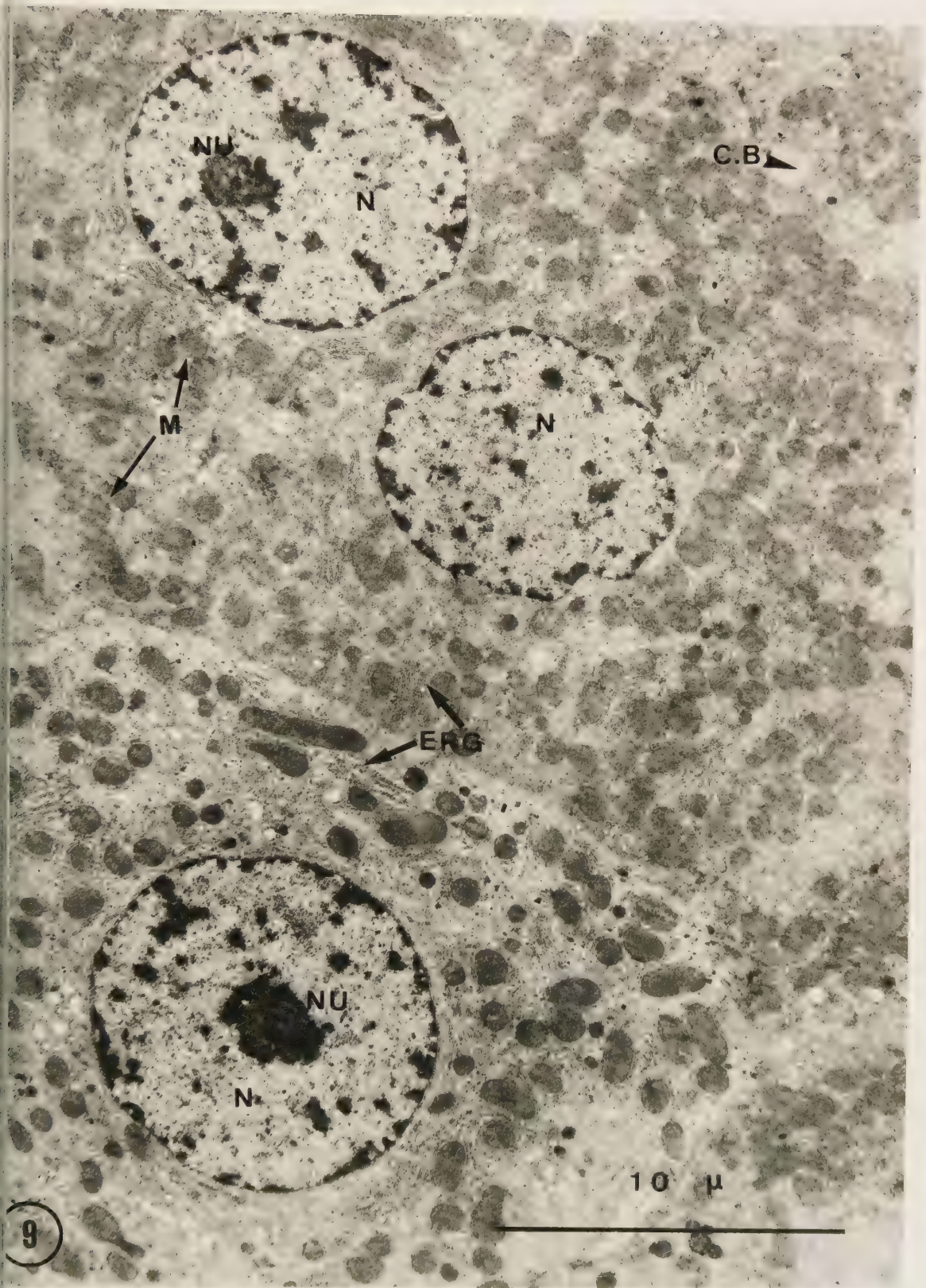
photo 9 *Rat traité par Phosphorus 15 CH*

J + 48 heures

Dans la plupart des cellules, nous notons simplement un début de vacuolisation cytoplasmique alors que le reste des organites cellulaires possède une infrastructure normale ;

L'ergastoplasme est abondant.

L'aspect de vacuolisation pour un certain nombre de cellules rappelle celui de la figure précédente.



9

3. Mise en évidence de l'effet préventif

(Dose d'intoxication : un gramme par kilo)

Nous avons divisé les animaux en 3 lots homogènes :

- un lot témoin
- un lot traité 7 CH
- un lot traité 15 CH

Les traités reçoivent pendant 15 jours Phosphorus à raison de deux ampoules par jour par voie intrapéritonéale.

Les témoins reçoivent le même nombre d'injection de sérum physiologique.

On arrête le traitement 48 heures avant l'administration du toxique.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

a) *Résultats biochimiques*

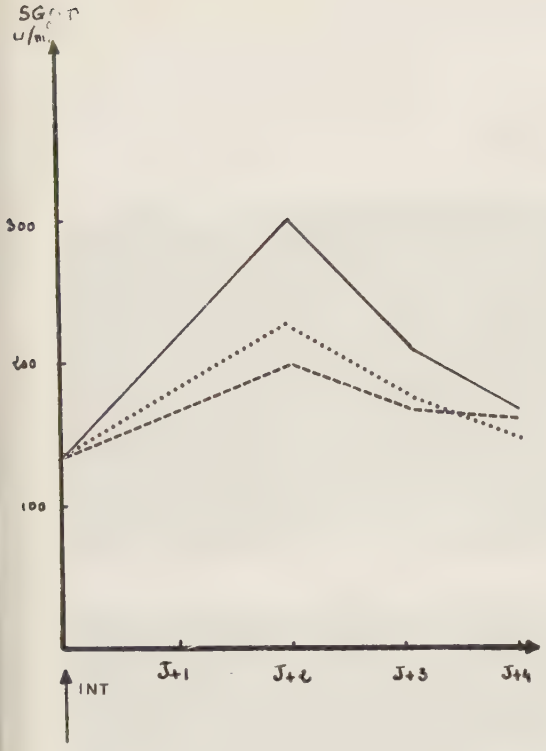
* Dosage des Transaminasés (fig. 11)

Comme on a pu l'observer au cours de l'essai curatif, on note une différence très significative dans l'évolution des transaminases sériques OT et PT entre les traités 7 CH et les témoins (c'est au niveau de la 48è heure que celle-ci est la plus importante).

De plus, avec un traitement préventif, les transaminases sériques atteignent un taux, à la 48è heure, moins élevé chez les traités 15 C H que chez les témoins (cette différence est toutefois moins nette qu'avec les 7 CH).

* Dosage des Lactodeshydrogénases (fig. 12)

La libération d'enzyme atteint son maxima 24 heures après l'injection. Les taux atteint à la 48è heure sont nettement plus faibles pour les traités 15 CH et les traités 7 CH que pour les témoins.



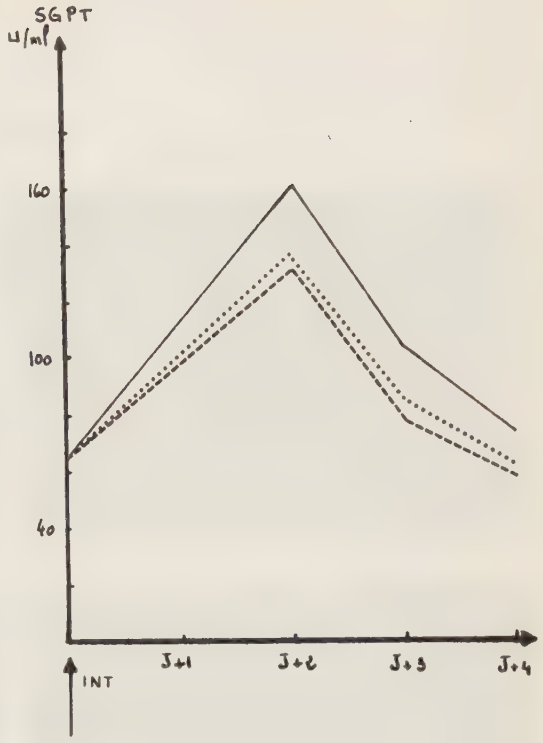


FIG 11 TRANSAMINASES SERIQUES

LEGENDE

Témoins

Traités 7 CH

Traités 15 CH

EFFET PREVENTIF

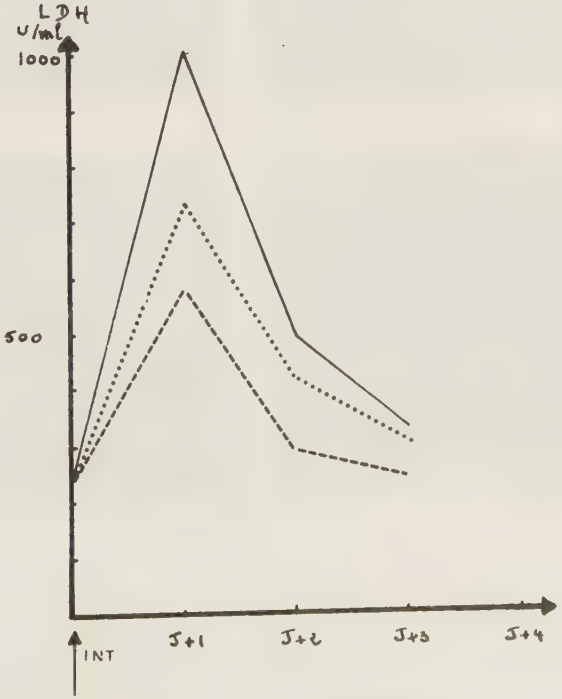
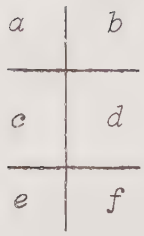


FIG 12 L.D.H. SERIQUE

PLANCHE VIII

COUPES DE FOIES OBSERVEES EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE
EFFET PREVENTIF



a - Témoin intoxiqué, J + 3, coloration H.E.S.

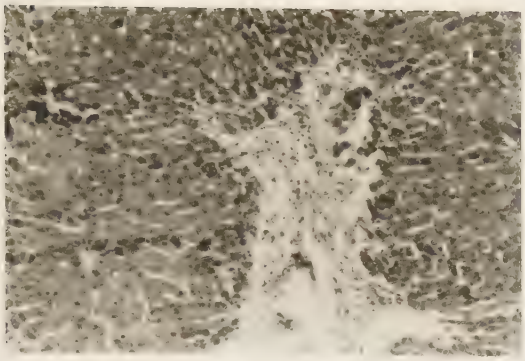
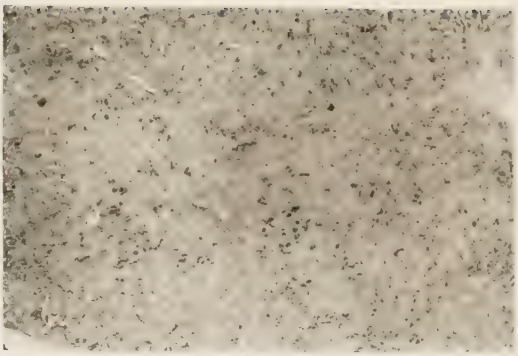
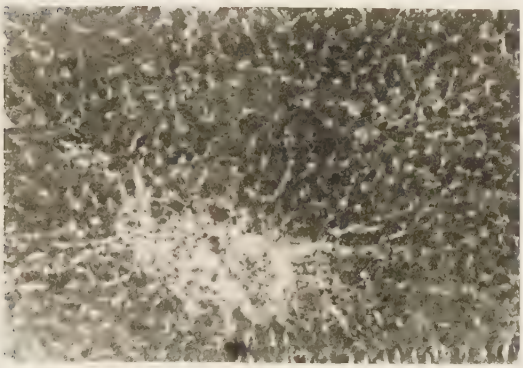
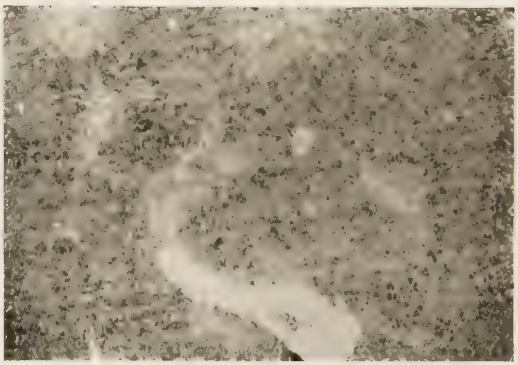
b - Témoin intoxiqué, J + 3, coloration P.A.S.

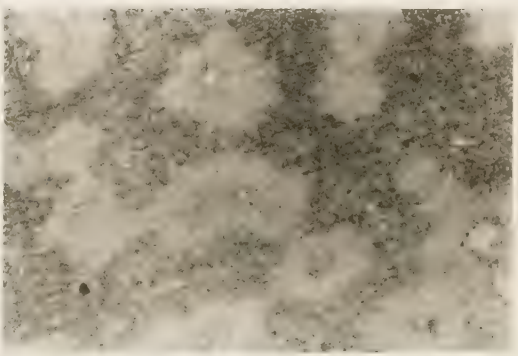
c - Traité Phosphorus 15 CH, J + 3, coloration H.E.S.

d - Traité Phosphorus 15 CH, J + 3, coloration P.A.S.

e - Traité Phosphorus 7 CH, J + 3, coloration H.E.S.

f - Traité Phosphorus 7 CH, J + 3 , coloration P.A.S.



b) *Etude histologique :*

Des rats ont été prélevés au hasard parmi les 3 lots précédents, trois, sept et quinze jours après l'intoxication. Les résultats obtenus ont été les suivants :

RESULTATS J + 3

Témoins :

Présence de territoire d'hépatocytes nécrosés à topographie centro-lobulaire. Anisocaryose, anisocytose marquées. On note en outre des hépatocytes en dégénérescence granuleuses et d'autres à cytoplasme fortement éosinophile.

Après coloration au PAS : on note un tatouage hépatocytaire inégalement réparti avec vaste territoire PAS négatif.

Animaux traités 7 CH :

A l'HES on note la présence de lésions de stéatose microvésiculaires. Les territoires nécrotiques sont nettement moins marqués. L'anisocytose et l'anisocaryose persistent.

Au PAS il existe des zones PAS négatives centro-lobulaires superposables aux territoires stéatosiques.

Traités 15 CH :

A l'HES les lésions sont superposables en tous points à celles des témoins et nettement plus marquées que pour 7 CH. Les figures de mitose sont toutefois plus marquées que chez les témoins.

La coloration de PAS révèle un tatouage hépatocytaire analogue à celui des témoins.

RESULTATS J + 7

Témoins :

Les lésions de nécrose hépatocellulaire ne sont plus visibles. L'anisocytose et l'anisocaryose sont toutefois modestes, les mitoses peu fréquentes.

Au PAS les hépatocytes PAS positifs sont plus nombreux qu'à J + 3 mais inégalement répartis avec une localisation diffuse.

Traités 7 CH :

La réparation hépatique apparaît meilleure que celle des témoins.

Il existe une très importante charge PAS positive diffuse de l'ensemble des hépatocytes.

Traités 15 CH :

Il persiste des lésions de stéatose microvacuolaire en zone centro-lobulaire . La régénération apparaît moins bonne que pour 7 CH et de meilleure qualité quoiqu'incomplète par rapport aux témoins. Anisocytose et anisocaryose restent peu marquées.

Au PAS les aspects sont superposables à ceux des témoins mais la charge PAS positive est toutefois plus marquée mais très nettement inférieure à 7 CH.

RESULTATS J + 15

Témoins :

Aspect sensiblement normal. Discrète congestion vasculaire. Absence de processus scléreux ou cirrhogène.

Charge PAS positive, diffuse et modérée.

Traités 7 CH :

Régénération superposable à celle des témoins. Au PAS les aspects sont superposables à ceux rencontrés chez les témoins.

Traités 15 CH :

Régénération superposable à celle des témoins. Au PAS les aspects sont superposables à ceux observés chez les témoins mais toutefois la charge est nettement plus positive.

En conclusion :

Le produit administré dans un but protecteur chez le rat intoxiqué par le tétrachlorure de carbone donne les résultats suivants :

Par rapport aux témoins, la dose 7 CH apparaît nettement plus efficace que la dose de 15 CH à J + 3 et J + 7. Inversement à J + 15, bien que la structure histologique en coloration standard soit superposable à celle des témoins et à celle des animaux traités à la dose de 7 CH, il apparaît après coloration au PAS que la charge glycogénique est plus marquée chez les animaux ayant reçu des doses de 15 CH.

L'étude histologique vient ici encore confirmer les résultats de la biochimie. Il apparaît intéressant de souligner que celle-ci a été faite à l'aveugle en l'absence de toutes données biologiques.

Dans ces conditions, on peut dire que le produit administré exerce un effet protecteur réel.

C - ESSAI DE TOXICITE

Pour cet essai, trois lots de 5 rats ont été utilisés.

Les traités ont reçu pendant 3 mois deux ampoules de phosphorus 7 CH par jour à 8 heures d'intervalle,

les témoins recevant à la place des injections de sérum physiologique.

Au bout de ce délai, les animaux sont sacrifiés, le sang est prélevé pour analyses et les foies ont fait l'objet d'une étude histologique.

Les résultats n'ont montré aucune différence entre "les traités" et "les témoins". L'absence de toxicité des doses infinitésimales chez l'organisme sain est toutefois vérifiée.

C H A P I T R E V

C O N C L U S I O N

"L'homéopathie est une forme particulière de la médecine qui met en application la loi de similitude et qui utilise des substances médicamenteuses à dose infinitésimale".

Nos travaux nous ont permis de montrer :

- Que la loi de similitude, loi de base de la thérapeutique homéopathique, pouvait être démontrée dans le cas particulier choisi.
- Que des substances médicamenteuses (dans le cas présent PHOSPHORUS) avaient une action thérapeutique à des différentes dilutions 7CH (10^{-14}) et 15CH (10^{-30}).

Par contre, dans l'état actuel de nos recherches, il n'est pas possible de connaître le mécanisme d'action des hautes dilutions de Phosphorus. Nous en sommes encore au stade des hypothèses :

1. Mode d'action du tétrachlorure de carbone : Inhibition de la synthèse protéïque

Les β lipoprotéines représentent la principale forme de transport des triglycérides entre la cellule hépatique et le sang.

Chez les rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone, de nombreux auteurs ont observé une chute des β lipoprotéines circulants. Les mêmes résultats ont été observés au cours de l'intoxication phosphorée (56).

Cette diminution des β lipoprotéines circulants serait due notamment pour l'intoxication au tétrachlorure de carbone à une inhibition de la synthèse protéique ; en effet SMUCKLER & Coll. (51) comme ALBANO & FRANCAVILLA (2) ont observé que le tétrachlorure de carbone diminuait l'incorporation de leucine marquée au C_{14} dans les protéines du plasma et notamment dans les lipoprotéines circulants, par inhibition de la synthèse protéïque microsomiale. Les triglycérides s'accumuleraient au niveau de la cellule hépatique parce que le processus d'élimination de ces substances (sous forme de β lipoprotéines) vers le plasma est diminué considérablement (30).

L'augmentation des triglycérides hépatiques est d'ailleurs parallèle à la chute de la synthèse hépatique des β lipoprotéines (2).

Si l'inhibition de la synthèse protéique apparaît aujourd'hui comme le facteur prépondérant responsable de la stéatose au CCl_4 l'étape défectueuse de cette synthèse n'est pas encore bien connue.

2. Rôle du Phosphore inorganique au niveau de l'hepatocyte : Cycle ATP et phosphorylation oxydative

Nous connaissons cependant le rôle métabolique fondamental joué par le phosphore dans notre organisme. Les ions phosphates interviennent dans les transferts d'énergie, notamment dans le système ATP-ADP qui constitue le principal transporteur d'énergie (34). L'ATP, par le transfert de

son phosphate terminal sur une molécule "acceptrice", peut se transformer en ADP celle-ci peut être alors rephosphorylée en ATP par transfert d'un phosphate d'une molécule "donneuse" (36).

La concentration de l'ATP dans la cellule est de l'ordre de 0,001 à 0,005 môle par litre d'eau cellulaire (34).

Or, on sait que de nombreuses étapes de la synthèse protéique font intervenir le système ATP $\rightleftharpoons$ ADP + P (activation des acides aminés notamment), aussi le renouvellement d'ATP doit-il être rapide (TURNOVER). Des travaux ont montré en effet que l'introduction dans la cellule d'ortophosphate inorganique marqué au P_{32}^{*} était suivie très rapidement de l'incorporation du P^{*} dans le groupe phosphate de l'ATP (fraction de seconde).

Les mitochondries sont les "centrales énergétiques de la cellule" ; c'est à leur niveau que se déroulent les phénomènes de la chaîne respiratoire produisant l'ATP.

Au niveau des mitochondries se trouvent donc des enzymes, des nucléotides ADP, ATP, du phosphate inorganique, etc...

Une déficience d'ATP au niveau du cytoplasme, lieu de la synthèse protéique, ne pourrait-elle pas être à l'origine du dérèglement de cette synthèse ?

De nombreux travaux sont en faveur de cette hypothèse, bien que les essais effectués sur l'animal intoxiqué au tétrachlorure de carbone, notamment au microscope électronique n'aient fait apparaître (42), aucune atteinte mitochondriale sérieuse durant les premières heures suivant l'injection du toxique.

De même ALBANO et FRANCAVILLA ont montré qu'il n'y avait pas de variation significative de l'ATP cellulaire dans ce premier temps (2).

Mais FRUNDER & BLUMER (27) ont pu prouver par leurs travaux que si la concentration globale en AMP, ATP, ADP au cours de l'intoxication au tétrachlorure de carbone n'était pas changée, les mitochondries des souris intoxiquées contiennent *2 fois plus d'ATP que les témoins* et par contre la fraction soluble en contient *2 fois moins*.

Or c'est dans cette fraction soluble qu'est réalisée l'activation des acides aminés et leur transport jusqu'aux ribosomes par les ARN de transfert.

On sait que les membranes mitochondriales sont semi-perméables. Sous l'action de certaines substances, cette perméabilité se trouve modifiée. On peut invoquer alors une action directe du toxique qui agirait en modifiant les membranes mitochondriales, pertubant les réactions de surface et les échanges énergétiques (50).

3. Hypothèse sur le mode d'action de Phosphorus : Action régulatrice sur le pool phosphoré et remise en route du cycle ATP, ADP

Plusieurs travaux effectués chez l'animal (40) (57) ont montré qu'une dilution infinitésimale d'une substance était capable d'entraîner l'élimination de la même substance stockée dans l'organisme.

Nous citerons tout particulièrement dans ce domaine les travaux de Mlle WURMSER sur l'arsenic.

Opérant sur des cobayes, l'auteur provoque chez les animaux une intoxication par l'arsenic (une injection unique de 1 000 γ par voie S.C.).

Les dosages du métal dans l'urine sont réalisés régulièrement afin de suivre l'élimination du toxique dans le temps.

Si une partie de l'arsenic (35 %) est éliminée rapidement, après 90 heures aucune trace n'est plus décelable. L'arsenic est alors fixé par le foie, les phanères, les os.

Des doses infinitésimales du même métal sont injectées à des lots d'animaux différents : 3 semaines, 7 semaines, 3 mois après l'intoxication (les dilutions 5 CH, 5 CH, 7 CH sont utilisées).

L'administration d'une dilution 4 CH au bout de 3 semaines entraîne une décharge d'arsenic dans les urines. Le même phénomène est observé au bout de la 7è semaine (les injections sont poursuivies tant que dure l'élimination arsénicale).

Des résultats identiques furent observés avec la 5è et la 7è centésimale.

Dans les mêmes conditions chez les lots "témoin" recevant suivant le même rythme des injections d'eau distillée, aucune élimination d'Arsenic n'est observée.

De la même façon, on peut imaginer que le phosphore,poison de la cellule hépatique puisse agir par le même mécanisme provoquant à dose infinitésimale l'élimination vers le cytoplasme, soit de l'ATP mitochondrial par action directe du phosphore sur le phosphore lié de l'ATP contenu "en excès" dans cet organite (27), soit du phosphore inorganique par action sur le pool phosphate dont l'excès entraîne le blocage du système ADP $\rightleftharpoons$ ATP.

L'équilibre ATP mitochondrial, ATP cytoplasmique serait alors partiellement rétabli et permettrait à la synthèse protéïque de se poursuivre à nouveau.

B I B L I O G R A P H I E

∞

1 - ALBANO (O.), FRANCAVILLA (A.) . -
Effects of Ccl_4 intoxication on the synthesis of β lipoproteïn fractions in rat liver .
Clin. Chim. Acta, 1968, 19, 363-366.

2 - ALBANO (O.), FRANCAVILLA (A.) . -
La synthèse hépatique des β lipoprotéïnes dans l'intoxication expérimentale par le tétrachlorure de carbone.
Path. Biol., 1968, 16, 735-738.

3 - ANONYME . -
Acquisitions récentes en hépatologie ; les procédés actuels d'exploration. -
Gaz. med. Fr., 1971, 21 (Suppl.), 55-63.

4 - ASADA (M.) . -
Transaminase activity in liver damage. I. Study on experimental liver damage.
Med. J. Osaka Univ., 1958, 9, 45-55.

5 - AUBIN (M.) . -
Introduction à l'Homéopathie.
édit., Centre d'Etudes et de Documentation Homéopathiques, 42 rue de Paradis 75010 PARIS.

6 - AUBIN (M.) . -
La Thérapeutique Homéopathique.
Bull. de l'externat des Hôpitaux de Bordeaux (à paraître).

7 - AUBIN (M.) . -
Place de l'Homéopathie dans la thérapeutique contemporaine.
Actualités Homéo., 1973, 16, 11-28.

8 - AUBIN (M.), PICARD (P.) . -
La Matière Médicale Homéopathique . Etude historique et critique .
Ann. Homéo. Franc., 1974, 5, 337 (1ère partie)
Ann. Homéo. Franç., 1974, 7, 491 (2ème partie)

9 - BARBANCEY (J.) . -
Phosphorus.
Ann. Homéo. Franç., 1974, 6, 421-426.

10 - BASTIDE (P.), BASTIDE (J.), AUBIN (M.), BARONNET (S.) .-
Etude pharmacologique d'une préparation d'APIS 7° CH vis-à-vis de l'érythème aux rayons U.V. chez le cobaye albinos.
Ann. Homéo. Franç., (à paraître).

11 - BENGMARK (S.), OLSSON (R.) . -
Glutamic pyruvic transaminase in rat liver after single injection of carbon tetrachloride.
Proc. Soc. Exp. biol. Med., 1962, 109, 258-260.

12 - BONET-MAURY (P.), DEYSINE (A.), VOGELI (M.L.) . -
Etude des dilutions homéopathiques par les radio-isotopes.
Ann. Pharm. Franç., 1954, 12, 654-663.

13 - CASTAGNOU (R.) . -
Cours de Toxicologie, Université de Bordeaux II.

14 - CIER (A.), BOIRON (J.) . -
Pharmacologie Homéopathique. Les possibilités de recherches sur animaux préalablement sensibilisés.
Ann. Homéo. Franç. , 1967, 33/167.

15 - CIER (A.), BOIRON (J.), QUENOT (J.) . -
Hépatites expérimentales et essai de médications homéopathiques.
Ann. Homéo. Franç., 1963, 10, 743-755.

16 - CIER (A.), BOIRON (J.), VINGERT (C.), BRAISE (J.) . -
Sur le traitement du diabète expérimental par des dilutions infinitésimales d'alloxane.
Ann. Homéo. Franç., 1966, 57/137.

17 - COQUET (B.) . -
Hépatites expérimentales et tests de triage des médicaments hépato protecteurs.
Thèse pharm ., Lyon, 1965.

18 - DEMANGE (PH.) . -
L'hépatite virale en clientèle.
Ann. Homéo. Franç., 1974, 6, 447-460.

19 - DEMARQUE (D.) . -
Intérêt de la similitude anatomopathologique extraite des données toxicologiques dans la recherche du Sinillinum.
Ann. Homéo. Franç., 1964, 1, 265-278.

20 - DEMARQUE (D.) . -
Communication personnelle.

21 - DEMARQUE (D.) . -
L'Homéopathie, Médecine de l'expérience.
édit., Coquemard, Angoulème, 1968.

22 - DEMARQUE (D.) . -
L'Homéopathie, thérapeutique personnalisée.
Actualités Pharm., 1973, 85, 15-17.

23 - DEMARQUE (D.) . -
Techniques Homéopathiques.
édit., Le François, Paris, 1973.

24 - DIRHEIMER (G.) . -
Le code génétique.
Ann. Homéo. Franç., 1973, 6, 408-416.

25 - DIRHEIMER (G.) . -
Les fonctions métaboliques du foie.
Bull. Soc. Pharm. Strasbourg, 1966, 9, 1, 37-51.

26 - DOUBLIER (CH.) . -
Contribution au bilan de la recherche expérimentale en homéopathie.
Thèse , Méd., Grenoble 1969.

27 - FRUNDER (H.), BLUMER (E.), THIELMANN (K.), BORNIG (H.) .-
Intrazelluläre verteilung von ATP in lebern normaler und CCl_4 geschädigter maüse.
Z. Physiol. Chem., 1961, 325, 146-163.

28 - GAUTHIER (PH.) . -
Biochimie et homéopathie : essai.
Ann. Homéo. Franç., 1972, 10, 833-840.

29 - GHOSHAL (A.K.) , PORTA (E.A.), HARTROFT (W.S.) . -
The role of lipoperoxidation in the pathogenesis of fatty livers induced by phosphorus in rats.
Amer. J. Path., 1969, 54, 275-284.

30 - HEIMBERG (M.), WEINSTEIN (I.), DISHMON (G.), DUNKERLEY (A.) . -
The action of carbon tetrachloride on the transport and metabolism of triglycerides and fatty acids by the isolated perfused rat liver and its relation ship to the etiology of fatty liver.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 12, 3623-3627.

31 - HOFFMANN (G.) . -
Les animaux de Laboratoire.
édit., Vigot, Paris 1963.

32 - JESEQUEL (A.M.) . -
Les effets de l'intoxication aiguë au phosphore sur le foie de rat.
Etude au microscope électronique.
Ann. Anat. path., 1958, 3, 4, 512-537.

33 - LALOUETTE (P.) , BOYER (R.) . -
Essai de démonstration expérimentale du principe de similitude.
Ann. Homéo.Franç. 1966, 11, 669.

34 - LEHNINGER (A.L.) . -
Bioénergétique.
édit., Ediscience, Paris 1969.

35 - LEHNINGER (A.L.) (traduction P. CARTIER)
Biochimie.
édit., Flammarion - Médecine Science.

36 - LOEWY (A.G.), SIEKEVITZ (P.), (traduction P. BERREUR et N. DUBOIS) .-
Biologie cellulaire.
édit., Masson, 1974.

37 - LOMBARDI (B.) . -
Considérations on the pathogénésis of fatty liver.
Lab. Invest., 1966, 15, 1-20.

38 - LUU-D-VINH (C.) . -
Les dilutions homéopathiques.
Thèse, Pharm., Montpellier 1974.

39 - MARICHY (J.) . -
Cirrhoses expérimentales au tétrachlorure de carbone. Essai d'un anti-fibrosant, le C.Y. 168 F.
Thèse, Méd., Lyon 1973.

40 - MOURIQUAND (G.), CIER (A.), BOIRON (J.), EDEL (V.), CHIGHIZOLA (R.) . -
Retention et mobilisation de toxines exogènes chez le pigeon. Essais de doses infinitésimales de ces mêmes éléments et variations concomitantes de l'indice chronologique vestibulaire.
Ann. Homéo.Franç.,1961, 46/766.

41 - NETIEN (G.) . -
Action des doses infinitésimales de sulfate de cuivre sur des plantes préalablement intoxiquées par cette substance.
Ann. Homéo.Franç.,1965, 8/248.

42 - OBERLING (CH.), ROUILLER (CH.) . -
Les effets de l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone sur le foie de rat.
Etude au microscope électronique.
Ann. Path. , 1956, 1, 401-422.

43 - PLAZY (M.) . -
Recherche expérimentale moderne en homéopathie.
édit., Coquemard, Angoulême 1967.

44 - PLAZY (M.), CHABANNE,ROUVIERE (J.). -
Phosphorus dans le traitement des hépatites parenchymateuses, en particulier dans l'hépatite virale.
Comptes rendus du XXVIII congrès international de la médecine homéopathique, Vienne 1973.

45 - PLOMTEUX (M.) . -
Les tests enzymatiques au sein de l'exploration biochimique de la fonction hépatique.
Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 28, 1921-1930.

46 - POIRIER .-
Equipement enzymatique du foie.
Le Pharmacien Biologiste, 1974, 8, 89, 703-707.

47 - RECKNAGEL (R.O.) . -
Carbon tetrachloride hépatotoxicity.
Pharmacol. Rev. U.S.A. , 1967, 19, 145-208.

48 - REYNOLDS (E.S.) . -
The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy.
J. Biophys. Biochem. Cytol., 1963, 17, 208-212.

49 - REYNOLDS (E.S.) . -
Liver parenchymal cell injury. Initial alterations of the cell following poisoning with Ccl_4.
J. Cell. Biol., 1963, 19, 139-157.

50 - ROUX (J.) . -
Contribution à l'étude des foies gras obtenus par intoxication .
Biol. Méd., 1960, 5, 502-568.

51 - SMUCKLER (E.A.) , ISERI (O.A.), BENDITT (E.P.) . -
An intracellular defect in protein synthesis induced by Ccl_4.
J. Exp.Med., 1962, 116, 55.

52 - STRENGER (R.) . -
Hepatic parenchymal cell alterations after long term Ccl_4 administration.
A light and electron microscopy study.
Amer. J. Pathol. 1963, 43, 867-895.

53 - STRENGER (R.) . -
Fibrinogenesis along the hepatic sinusoïds in Ccl_4 induced cirrhosis.
An electron microscopic study.
Exp. Molec. Path., 1965, 4, 359.

54 - THEVENIN (M.) . -
Etude des mécanismes biochimiques d'hépatotoxicité de l'amanite phalloïde et de l'α amanitine.
Thèse, Pharm, Paris 1973.

55 - THUILLER (Y.) . -
Les fonctions hépatiques au niveau cellulaire.
Gaz.méd. Fr., 1971, 21 (Suppl.), 87-94.

56 - WARNET (J.M.) . -
Recherche de toxicologie biochimique sur la stéatose hépatique provoquée par le phosphore blanc.
Thèse, pharm., Paris 1971.

57 - WURMSER (L.) .-
Influence des doses infinitésimales sur la cinétique des éliminations.
Edité par les Laboratoires Homéopathiques de France (Documentation Homéopathique, n° 35).

*

EDITIONS BERGERET 71/73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX T. (56) 91 12 59

TABLE DES MATIERES

Pages

CHAPITRE I :

INTRODUCTION A L'HOMEOPATHIE 1

1. L'homéopathie - Méthode thérapeutique

a) *La loi de similitude*

b) *La dose infinitésimale*

2. "Phosphorus"

CHAPITRE II :

LE PHOSPHORE..... 9

1. Rappel physico-chimique

a) *Le phosphore blanc*

b) *Le phosphore rouge*

2. Toxicologie du phosphore

a) *L'intoxication aiguë*

b) *L'intoxication chronique*

CHAPITRE III :

LE FOIE ET SES PRINCIPALES FONCTIONS..... 13

I - LES HEPATOCYTES DU FOIE DE RAT..... 14

a) *Le système membranaire*

b) La substance fondamentale

c) Les organites cellulaires

II - LES FONCTIONS METABOLIQUES DU FOIE 18

a) Rôle du foie dans le métabolisme des glucides

b) Rôle du foie dans le métabolisme des protides

c) Rôle du foie dans le métabolisme des lipides

III - MECANISME DE LA SYNTHESE DES β LIPOPROTEINES.. 20

1. La synthèse des triglycérides d'origine biosynthétique

2. La biosynthèse de la partie protéique

3. Synthèse des β lipoprotéines

IV - CATABOLISME DES LIPIDES 25

CHAPITRE IV -

PARTIE EXPERIMENTALE 28

INTRODUCTION

I - L'HEPATITE EXPERIMENTALE 31

A - CHOIX DE L'AGENT TOXIQUE

1. Etude des lésions anatomo-pathologiques

2. Modifications intéressant le métabolisme cellulaire

a) Lipides

b) Enzymes

B - CHOIX DE L'ESPECE ANIMALE

Pages

C - LES TESTS D'EXPLORATION HEPATIQUE

1. Les tests enzymatiques
2. Doses des lipides sériques
3. Coupes histologiques

II - ESSAIS 36

A - CHEZ L'ANIMAL TEMOIN

B - CHEZ L'ANIMAL TRAITE

1. Choix du traitement homéopathique
2. Mise en évidence de l'effet curatif

a) Résultats biochimiques
b) Etude histologique
§ En microscopie photonique
§ En microscopie électronique

3. Mise en évidence de l'effet préventif

a) Résultats biochimiques
b) Etude histologique

C - ESSAI DE TOXICITE

CHAPITRE V -

CONCLUSION 66

1. Mode d'action du tétrachlorure de carbone.
   Inhibition de la synthèse protéique
2. Rôle du phosphore inorganique au niveau de l'hépatocyte.
   Cycle ATP et phosphorylation oxydative
3. Hypothèse sur le mode d'action de Phosphorus.
   Action régulatrice sur le pool phosphoré et remise en route du cycle ATP ADP.

***

EDITIONS BERGERET 71/73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX T.(56) 91 12 59

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
R. QUILICHINI

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 20 mai 1975
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN